FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

A PROPOS D'UN CAS DE TRANSPLANTATION CARDIAQUE CHEZ L'HOMME

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Marseille

le 30 juin 1970

PAR

Dominique MÉTRAS

Né le 2 janvier 1942 à Marseille

interne des Hôpitaux

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE.

Examinateurs de la Thèse

Président

M. le Professeur MATTEI,

MM. les Professeurs

DE VERNEJOUL,
HENRY

Assesseurs

LAVAL,
HOUEL,
M. CARCASSONNE,

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545823_0008

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Doyen : H. GASTAUT.
Doyen honoraire : G. MORIN.
Assesseurs : Ch. GREBUS, J. CHARPIN et R. DEPIEDS.
Attaché principal, chef des services administratifs : P. MOUCHET.

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs honoraires

M. MONGES, ROCHE, CHAUVIN, MATTEI, DE VERNEJOUL, GIRAUD, MERCIER, MARONNEAUD, VIGNOLI, PIERI.

Professeurs titulaires de Chaires

Anatomie	MM. GRISOLI
Anatomie appliquée et Chirurgie expérimentale	HENRY
Anatomie pathologique	GASTAUT
Bactériologie et Virologie	BRAHIC
Biochimie médicale	LISSITZKY
Botanique et Cryptogamie	PELLISSIER
Chimie	DUMAZERT
Chimie analytique et Hydrologie	PASTOR
Chimie biologique	DERRIEN
Chimie biologique	REYNAUD
Chimie minérale	MOURGUE
Clinique cardiologique et Cardiologie expérimentale	JOUVE
Clinique chirurgicale	CARCASSONNE
Clinique chirurgicale	LAMY
Clinique chirurgicale	LENA
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie	SALMON
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice de l'adulte	TRIFAUD
Clinique de chirurgie thoracique	DOR
Clinique dermatologique	HADIDA
Clinique d'endocrinologie	VAGUE
Clinique exotique	BLANC
Clinique médicale	SIMONIN
Clinique médicale	AUDIER
Clinique médicale thérapeutique et des maladies du sang	OLMER
Clinique des maladies infectieuses	RAYBAUD
Clinique des maladies des voies digestives et de la nutrition	MONGES H.
Clinique médicale infantile	BERNARD R.
Clinique de neurologie	BOUDOURESQUE
Clinique neuro-chirurgicale	PAILLAS
Clinique obstétricale et gynécologique	SERMENT

Clinique ophtalmologique	MM. JAYLE
Clinique oto-rhino-laryngologique	APPAIX
Clinique pneumo-phtisiologique	CHARPIN
Clinique psychiatrique	SUTTER
Clinique rhumatologique	RECORDIER
Clinique stomatologique	LACHARD
Clinique urologique	DUCASSOU
Electroradiologie	LEGRE
Histologie et Embryologie	PICARD
Histologie et Embryologie	STAHL
Hygiène et Médecine sociale	SAUTET
Médecine expérimentale	DONNET
Médecine légale et Médecine du travail	MOSINGER
Parasitologie	RANQUE
Pathologie chirurgicale	GRANJON
Pathologie interne	MOUREN
Pharmacie chimique et Législation pharmaceutique	CRISTAU
Pharmacie galénique et Matière médicale	BERNARD P.
Pharmacologie pharmaceutique	MERCIER J.
Physiologie	MORIN
Physiopathologie des voies respiratoires	LAVAL
Physique	DUBOULOZ
Physique médicale	ROUX
Séméiologie médicale	MONGIN
Séméiologie chirurgicale	DEVIN
Thérapeutique	GERARD
Toxicologie	VIALA
Zoologie et Microbiologie	GREBUS

Professeurs titulaires à titre personnel

Ophtalmologie	MM. FARNARIER
Chirurgie thoracique et Chirurgie du cœur	HOUEL
Chirurgie générale	IMBERT
Anatomie pathologique	LAFFARGUE
Pédiatrie	ORSINI
Anatomie pathologique	PAYAN
Chirurgie	SERAFINO
Microbiologie	TAMALET
Oto-Rhino-Laryngologie	TISSIE
Immunologie	DEPIEDS
Pharmacologie	BOUYARD
Dermato-Vénéréologie	TEMIME
Médecine générale	SARLES
Médecine sociale	DESANTI

Professeurs sans Chaire

MM. GEVAUDAN
CORRIOL
BARET
JULLIEN

MM. GASCARD
MURATORE
ZWIRN
GHIGLIONE

MM. NICOLI
PLASSE
SALAMON
BERNARD P.-M.

DALMAS
TOGA
CARCASSONNE M.
DUMON
CREVAT
LANZA M.
ARDISSON
CHEVROT
VITRY
ROLLAND
TATOSSIAN

Maître de conférence agrégé honoraire

Maîtres de conférences agrégés

M. GUILLOT J.

MM. ACHARD
ARGEME
ARNOUX A.
BARDOT
BATTESTI
BAURAND
BERGOIN
BERNARD P.-J.
BIMAR
BONNEAU
BOUTIN
BOUYALA
BOYER J.B.
BUISSON
BUREAU
CARTOUZOU
CHARREL
CLAUSTRE
CODACCIONI
COMBALBERT
COURBIER
COTTE

Mlle CREMIEUX
DELBOY

MM. DELMONT
DOR
FARISSE
FIGARELLA J.
FRANÇOIS
FOURNIER
GALINIER
GARCIN
GAUTHIER
GAYTE-SORBIER
GIRAUD F.
GOUEZO
GRIMAUD
GUERINEL
HUGUET
IMBERT Paul

Mme JOUVE
KAPHAN
KHALIL
LOUCHET
MALMEJAC Cl.
MERCIER Cl.
METGE

MM. MICHEL-BECHET M.
MIRANDA
MONTIES
MURISASCO
OLMER M.
PIANA
PRIVAT
RAYBAUD C.
REGLI
RICHAUD
RICHELME
ROUX H.
RUF
SARACCO
SARLES J.
SEDAN
SEITE
SOULAYROL
SOYFER
SPITALIER

Mlle STRIGLIONI
TARANGER
TORRESANI
VAGUE Ph.

Agrégés en exercice

MM. BREMOND
BRICOT
CARCASSONNE Y.

MM. CASANOVA
COIGNET
JEAN

MM. MICHOTEY
MONGES André

Agrégés libres

MM. BERARD
BERTHIER
BOURRET
CHAUVIN
COMITI

MM. DEVIN

FIGARELLA
GAMBARELLI
GARES
OLLIVIER

MM. OURGAUD
PAOLI
REBOUD

A MA MERE

Je lui dois tout.

Frappée par un sort injuste en tant qu'épouse et en tant que mère, elle a toujours voulu rester la même pour nous.

Qu'elle trouve ici l'expression de mon immense admiration et de mon amour indéfectible.

A MON PERE

Son nom est difficile à porter. Puissè-je un jour en être digne.

A MA SŒUR MARIE-STEPHANE

Sa présence a éclairé ma vie, sa disparition l'a assombrie pour toujours.

A CORINNE

A PHILIPPE

A MAINOTTE

A JACQUES

A TOUS LES MIENS

A notre Président du Jury,

Monsieur le Professeur MATTEI

Vous avez été le Président du Jury de Thèse de notre père, c'est pour nous une joie et un grand honneur de vous voir Président de la nôtre.

Sachez que notre attachement et notre admiration pour vous sont les mêmes que ceux de notre père.

A Monsieur le Professeur DE VERNEJOUL

Fondateur de la Clinique Cantini, après avoir été un maître de la Chirurgie française, vous êtes maintenant la plus haute personnalité de la Médecine française.

Vous avez accepté de siéger à notre Thèse, malgré vos occupations incessantes. Pour le souvenir de ce que vous avez été pour notre père et pour nous-même, nous vous en sommes reconnaissant.

A Monsieur le Professeur HENRY

En nous permettant de collaborer avec vous, vous nous avez donné un Professeur de Chirurgie d'un exceptionnel talent et un Maître d'une grandeur et d'une bonté rares.

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier un travail sur votre œuvre magnifique, nous vous en remercions.

Vous avez montré avec notre père ce qu'était la véritable amitié, celle qui se prouve par les actes.

Vous nous avez toujours témoigné affection et bienveillance, nous dirons même sollicitude.

Soyez assuré de notre reconnaissance, de notre attachement, de notre respect et de notre admiration pour ce que vous êtes et ce que vous faites.

A Monsieur le Professeur LAVAL

Tout au long de nos études médicales, nous sommes venu vous demander conseil, de même que notre père n'a jamais rien entrepris sans vous en parler. Nous avons toujours eu à nous en louer, et vous nous avez toujours reçu avec amitié et affection.

C'est en tant que Maître respecté et ami que vous nous jugez, c'est pour nous une joie immense.

A Monsieur le Professeur HOUEL

Pendant notre Internat, nous avons bénéficié de votre enseignement éclairé et de vos immenses qualités de Chirurgien.

Que ce soit pour la technique chirurgicale ou pour vos contacts avec le malade, nous sommes heureux de pouvoir suivre votre exemple.

Nous sommes fier de pouvoir compter parmi vos collaborateurs.

A Monsieur le Professeur M. CARCASSONNE

Vous avez guidé nos premiers pas en Chirurgie. Deux choix d'interne dans votre service nous ont permis de goûter à votre brillante intelligence, votre habileté chirurgicale, vos qualités d'organisateur.

De surcroît, vous avez toujours manifesté à notre égard affection et intérêt pour notre avenir.

Nous sommes heureux de vous voir siéger ici aujourd'hui.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux :

Monsieur le Professeur CREMIEUX *(in memoriam)*

Monsieur le Docteur ARTAUD

Monsieur le Professeur APPAIX

Monsieur le Professeur BUISSON

Monsieur le Professeur AUDIER
dont nous avons eu l'honneur d'être l'externe.

Monsieur le Professeur Michel CARCASSONNE

Monsieur le Professeur DALMAS

Monsieur le Professeur HENRY

Monsieur le Professeur DOR

Monsieur le Professeur AUDIER

Monsieur le Professeur François MATTEI

Monsieur le Docteur VIALE
dont nous avons eu l'honneur d'être l'interne.

A Monsieur le Professeur Agrégé VAGUE

A Monsieur le Docteur G. FRANÇOIS
qui nous ont préparé à l'Externat.

A Monsieur le Professeur Agrégé BAURAND

A Monsieur le Docteur MARIANI

A Monsieur le Docteur PIERRON
qui nous ont préparé à l'Internat.

A ceux qui nous ont aidé à la rédaction de ce travail et particulièrement :

le Professeur Agrégé MONTIES

le Docteur BATTAGLINI

le Docteur JARS

le Docteur BAILLE

le Docteur GOUDARD

le Docteur EISINGER

A MES CAMARADES D'INTERNAT

A MES AMIS

INTRODUCTION

Depuis la date historique où C. Barnard a pratiqué une transplantation cardiaque chez l'homme, de nombreuses équipes chirurgicales entraînées à l'expérimentation animale ont fait de même.

En France, C. Dubost est le premier qui obtint des résultats durables.

A la Clinique Cantini, une transplantation cardiaque s'est également déroulée il y a maintenant 18 mois. Elle a été effectuée par le Professeur Henry et son équipe sur un malade dont l'état était désespéré, pré-agonique, puisqu'il avait présenté un arrêt circulatoire prolongé intervenant sur une coronaropathie ischémique au stade terminal.

L'objet de ce travail n'est pas d'entreprendre une étude exhaustive sur la greffe cardiaque en clinique, il n'est pas non plus de discuter de ses indications.

Dans un tel domaine, chaque pièce versée au dossier est précieuse, c'est pourquoi nous analysons une observation privilégiée, celle d'un malade suivi pendant 18 mois.

Nous étudierons la technique employée, avec tous ses aspects divers, les suites opératoires, la surveillance, le traitement immuno-dépresseur et les complications survenues chez ce patient.

Nous verrons également un point très particulier de l'observation, c'est la question coagulation - transplantation, dont certainement la connaissance n'est pas étrangère à la longueur de la survie et à la discrétion des crises de rejet. Un point nous a également paru intéressant, c'est le problème de la décalcification qu'a entraîné la corticothérapie, problème non particulier aux transplantations, mais qui dans ce cas a été singulièrement importante.

Ce travail a été divisé en quatre parties que nous exposerons successivement :

1° L'indication.

2° La période opératoire.

3° Conditionnement et surveillance.

4° Les complications.

L'INDICATION

Des critères stricts ont été formulés pour justifier le choix d'un receveur pour une transplantation cardiaque.

1° Stade terminal de la cardiopathie de l'éventuel receveur.

2° Irréversibilité par tout autre traitement médical ou chirurgical éventuellement disponible.

3° Absence d'autre maladie ou de détérioration d'organes qui empêcherait le succès de la chirurgie ou tout autre bénéfice post-opératoire net.

4° Attitude positive de la part du receveur en ce qui concerne l'acceptation et même le désir d'une transplantation cardiaque.

En ce qui concerne le malade opéré dans le service, ces critères étaient tous réunis.

A - STADE TERMINAL DE LA CARDIOPATHIE

V... Emmanuel, 48 ans, est adressé à Cantini dans le service du Professeur Jouve le 28 septembre 1969 par le Docteur Maurice Coder, de Nice, pour des troubles du rythme et une décompensation cardiaque progressivement accentuée depuis deux ans.

L'histoire de ce malade est assez complexe et paraît remonter au mois d'août 1944. Au cours d'une épreuve sportive ayant nécessité un effort assez violent, M. V... éprouva une douleur thoracique en barre constrictive très angoissante irradiant dans les épaules et le membre supérieur gauche. Cette douleur persista une dizaine d'heures. Pendant 15 jours, le malade fut très asthénique et anorexique. Un médecin, consulté, constata sous écran une cardiomégalie étiquetée « cœur de sportif ». Aucun électrocardiogramme ne fut enregistré.

Bien qu'on lui ait déconseillé des efforts violents et soutenus, M. V... poursuivit son activité sportive sans troubles notables.

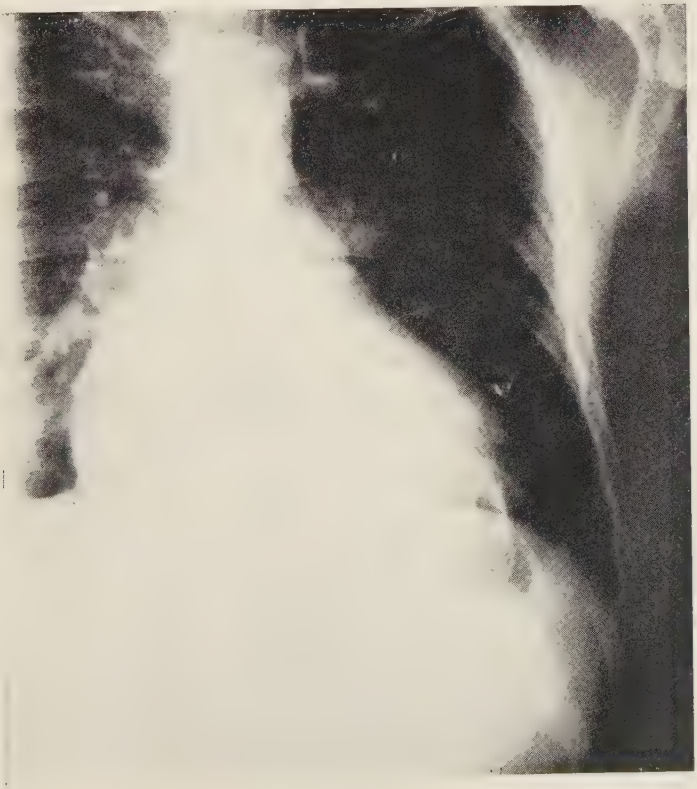
En 1950, à la suite d'un épisode fébrile, M. V... consulta le Docteur Pierron. L'électrocardiogramme révèle un aspect QS de V1 à V5. A la suite de cet examen, M. V... consent à réduire son activité.

En octobre 1951, un épisode d'encéphalite aiguë traité pendant trois semaines à l'hôpital de la Conception, ne paraissait pas avoir laissé de séquelles.

En 1966 apparaissent des crises de tachycardie paroxystique à début et fin brutales et des symptômes de décompensation cardiaque qui s'accentueront progressivement, malgré les traitements employés.

Un accident neurologique survient en mars 1968 : anesthésie du côté droit débutant au doigt de la main droite et s'étendant progressivement à tout le membre avec diplopie et céphalées.

En mai 1968 une cholécystectomie est jugée nécessaire. L'examen pré-opératoire pratiqué par le Docteur Coder met en évidence une fibrillation auriculaire et le même aspect séquellaire d'infarctus antéro-latéral étendu. Sous écran radioscopique le cœur est très augmenté de volume avec aspect d'anévrisme pariétal calcifié. Les suites de l'intervention sont



marquées par des troubles de la conscience avec coma vigile persistant plusieurs heures.

Depuis cette époque, le sujet souffre d'un état de décompensation cardiaque, toux sèche avec sensation de grésillement laryngé, hépatalgie, pas d'œdème.

Dans les antécédents du malade, en sus des épisodes précédemment mentionnés, on notera un tabagisme moyen : un paquet de cigarettes par jour pendant 25 ans, et la notion de la mort subite de son père survenue à l'âge de 72 ans.

A l'entrée de M. V... dans le service de Cardiologie, la dyspnée d'effort et l'hépatalgie persistent, la tension artérielle est de 110/60 mm de Hg, la palpation de la région de pointe met en évidence une expansion systolique sous-mammelonnaire gauche perçue sur une dizaine de centimètres au niveau du sixième espace intercostal gauche. L'auscultation permet d'entendre une arythmie complète, un rythme à trois temps et un souffle systolique intermittent. *L'examen radiologique* montre une cardiomégalie importante intéressant principalement l'arc inférieur gauche, une image de double contour auriculaire gauche et de volumineuses calcifications dans la région de pointe qui est dilatée et immobile.

L'électrocardiogramme confirme l'existence d'une fibrillation auriculaire, l'axe de QRS est à moins 60°, sur les dérivations précordiales aspect QS de V1 à V4, QR en V5 et V6, légère sous-dénivellation de ST, onde T positive de V1 à V4 négative en V5 et V6.

Pratiqué le 7 octobre 1968, un *cathétérisme droit* indique des pressions élevées :

- oreillette droite ..... 16-10 moyenne 12
- ventricule droit 56-10
- artère pulmonaire ..... 38-12 moyenne 22 mm de Hg

Une *cinéangiocardiographie dans l'oreillette droite* montre une dilatation des cavités droites et une mauvaise cinétique de ces cavités avec stagnation du produit de contraste. Au temps gauche la cavité ventriculaire apparaît de calibre réduit, une volumineuse masse anévrismale comblée par des formations calcifiées occupant la presque totalité du ventricule gauche.

L'étude de la cinétique cardiaque permet de constater qu'il n'existe qu'une collerette de myocarde contractile s'étendant apparemment à 1 cm 1/2 ou 2 du sillon auriculo-ventriculaire.

Dans la nuit du 16 au 17 octobre à 5 heures du matin survient un arrêt circulatoire qui nécessite vingt minutes de massage cardiaque (Docteur Djiane). Les tracés électrocardiographiques malheureusement enregistrés dans une seule dérivation montraient des accidents ventriculaires anarchiques de très faible amplitude. La reprise des battements cardiaques se présente sous forme d'ondes rapides très élargies et polymorphes. Le malade recouvre sa conscience 24 heures après l'accident et présente pendant plusieurs jours des épisodes confusionnels et de désorientation.

L'électrocardiogramme ne montre pas de modifications de l'aspect antérieur mais la présence de très nombreuses extrasystoles polymorphes pour lesquelles le malade est d'abord mis sous perfusion d'une solution de lignocaïne puis de tosylate de Brétylium. Ce traitement permet de supprimer les extrasystoles.

Chez ce malade arrivé au stade ultime de sa coronaropathie ischémique, certains examens pourtant intéressants n'ont pu être pratiqués et notamment cathétérisme gauche avec prise des pressions et angiographie dans le V.G. Ils auraient certainement fait courir au malade un risque de troubles du rythme mortel.

B. - IRRÉVERSIBILITÉ PAR TOUT AUTRE TRAITEMENT MÉDICAL OU CHIRURGICAL ACTUELLEMENT DISPONIBLE

Manifestement ce malade en était arrivé au stade ultime de sa cardiopathie ischémique.

Aucun traitement médical connu n'était susceptible de prolonger sa survie.

En ce qui concerne la Chirurgie :

1° Une opération de revascularisation de type Vineberg n'était pas à envisager en raison de cet anévrisme calcifié du ventricule gauche.

2° Une résection de l'anévrisme n'était pas non plus à envisager en raison de sa taille volumineuse. En effet, l'ané-

vrisme occupait toute la masse du V.G. dont il ne restait que quelques centimètres apparemment contractiles sous l'orifice aortique. C'était déjà bien au-delà de la limite classique des muscles papillaires.

C. - ABSENCE D'AUTRE MALADIE OU DE DÉTÉRIORATION D'ORGANES QUI EMPÊCHERAIENT LE SUCCÈS DE LA CHIRURGIE OU TOUT AUTRE BÉNÉFICE POST-OPÉRATOIRE NET

Au moment où la transplantation a été envisagée, les autres organes du receveur étaient peu ou pas atteints.

1° **Du point de vue pulmonaire**

Cliniquement et radiologiquement, il n'existait aucun symptôme fâcheux.

La pression en artère pulmonaire prise au cours du cathétérisme était à 38/12, moyenne 22. Ce dernier élément était très favorable, car à elle seule, l'H.T.P. représente une contre-indication opératoire.

L'exploration fonctionnelle n'avait pu être pratiquée, le malade étant intransportable.

2° **Du point de vue rénal**

La diurèse est restée satisfaisante puisque même quelques jours après l'épisode d'arrêt cardiaque, le malade urinait 1,500 l à 2 litres par jour.

L'ionogramme urinaire était également satisfaisant.

Pas d'albumine dans les urines.

Du point de vue cytobactériologique :

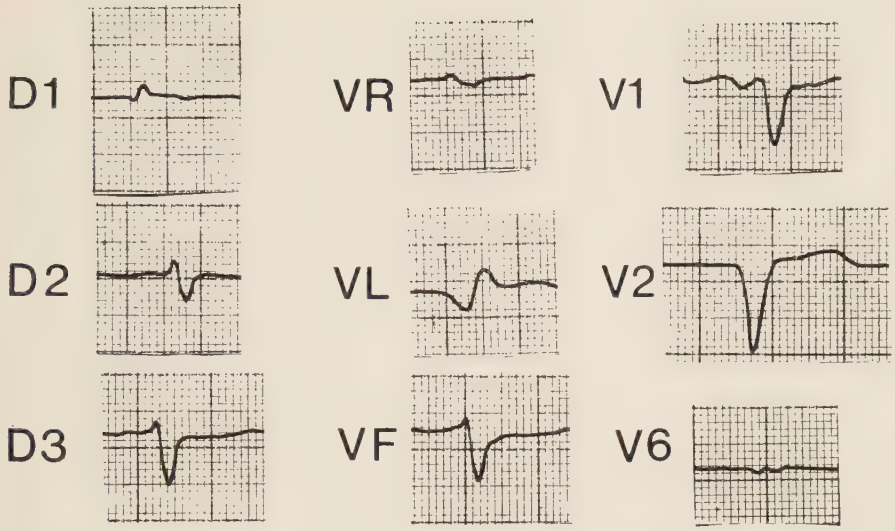
Cytologie

leucocytes peu nombreux.
hématies : néant.
cellules épithéliales : néant.
cellules rénales : présence.
cristaux : néant.
cylindres : néant.

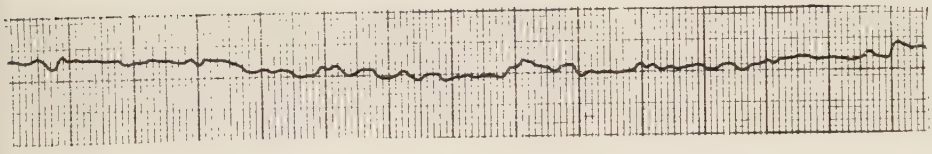
Bactériologie : stérile

Le compte d'Addis :

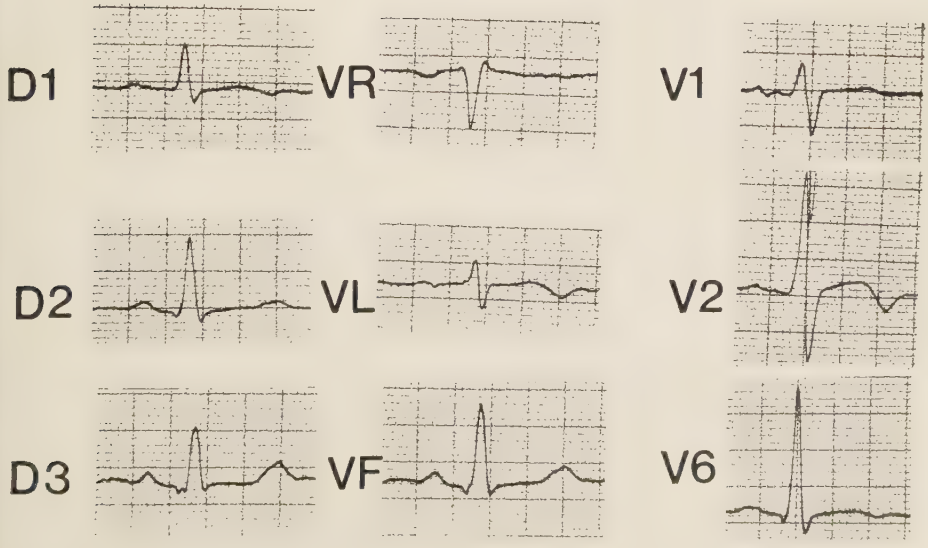
ECG à l entrée



ECG pendant l'arrêt cardiaque



ECG après la transplantation



2.644 hématies/mn.
2.222 leucocytes/mn.

— Azotémie à 0,38 g/l.

— Concentration uréique à 20 g/l.

3° **Du point de vue hépatique**

Le bilan biologique était sub-normal :

Protidémie : 70 g/l.

Cholestérol

total 2,25 g/l

estérifié 1,75 g/l.

rapport 0,77.

Triglycérides : 0,81 g/l.

Bilirubinémie : libre 7,5 mg/l.

6,5 mg/l.

totale 14 mg/l.

Mac Lagan

4 unités vernes.

0

D'autre part : B.W. : négatif.

Glycémie à 1,18 g/l.

Vitesse de sédimentation

1re heure	1
2e heure	3
Indice	1,25

Formule et numération :

Globules rouges		4.565
Globules blancs		10.420
Polynucléaires	PN	50
Eosinophiles	E	1
Basophiles	B	0
Monocytes	M	6
Lymphocytes	L	43

L'ionogramme sanguin e turinaire :

Chlore	45	Chlore	100
Sodium	30	Sodium	134
Potassium	44	Potassium	5,1

On peut donc conclure qu'aucune contre-indication absolue venant d'un autre organe n'était présente. Néanmoins existaient deux problèmes dont l'un fut quelque peu difficile à résoudre.

a) Le premier problème était celui de l'état vasculaire cérébral.

En effet, on note dans ses antécédents récents (mars 1968)

un accident neurologique spontanément résolutif.

* Le fond d'œil pratiqué le 4 octobre 1968 montre :
Pression artérielle rétinienne :
œil droit ..... 40 œil gauche 35

L'électroencéphalogramme pratiqué dan sles suites de l'arrêt cardiaque est rassurant à cet égard :

Le lendemain : tracés peu perturbés, montrant l'existence d'un trouble global de l'électrogénèse, avec discrets signes de participation de la base.

Quelques jours après : tracés normaux. Et l'on pouvait donc penser que l'état vasculaire cérébral du malade lui permettrait de supporter la transplantation.

b) Le deuxième était plus inquiétant car il s'agissait d'un très mauvais état dentaire.

Il existait de nombreux foyers infectieux susceptibles d'aggravation ou de généralisation compte tenu de la thérapeutique anti-rejet avec la diminution des défenses de l'organisme qu'elle entraîne.

Le bilan stomatologique (Docteur Jars) montrait :
— au niveau du maxillaire supérieur :
  • 4 dents dévitalisées.
  • 1 incisive branlante et pyorrhéique.
— au niveau du maxillaire inférieur :
  • 4 dents mortifiées, cariées et branlantes.
— enfin, des prothèses non adaptées.

La conduite logique en pareil cas demandait la suppression de tous les foyers infectieux, c'est-à-dire une édentation totale pré-opératoire. Celle-ci devant être faite sous anesthésie générale, elle était complètement exclue, en raison du risque vital qu'aurait amené cette intervention.

Il fut donc décidé de courir le risque et de s'abstenir de traiter le malade avant la transplantation.

Les soins dentaires eurent lieu en plusieurs temps après l'intervention.

— Tout d'abord réparation des prothèses : celle-ci fut pratiquée au lit du malade dans la chambre stérile.

— Ultérieurement, et chaque fois sous anesthésie locale, furent enlevées successivement : l'incisive centrale supérieure et les incisives inférieures.

* **Quelques rares points de calciparose.**
Artères grêles et rigides.

— Il est à signaler que chaque fois, le patient a présenté un petit syndrome infectieux local de type arthrite dentaire et que, curieusement, cette infection est restée minime, alors qu'on aurait pu attendre de graves complications locales ou même générales.

- A l'heure actuelle, le malade subit toujours régulièrement des soins dentaires.

D. - ATTITUDE POSITIVE DU RECEVEUR

Pleinement conscient des risques, mais tout à fait au courant de sa mort imminente, le malade a accepté avec enthousiasme l'éventualité d'une greffe cardiaque.

On peut donc dire qu'il réunissait tous les critères de l'indication d'une telle intervention. Celle-ci fut décidée en accord avec le Professeur Jouve.

Restait à trouver un donneur qui soit compatible du point de vue tissulaire.

Le donneur fut fourni par le service du Docteur Vigouroux (Neuro-Chirurgie Conception).

Il s'agissait d'un jeune homme de 21 ans ayant présenté une plaie cranio-cérébrale.

Le 16 novembre, il avait été trépané et on avait découvert une rupture du lobe temporal droit. Le coma s'était poursuivi jusqu'au 25 novembre mais sans décérébration.

Le 25, un arrêt respiratoire amène à le ventiler artificiellement et à instaurer une perfusion d'isoprénaline.

L'E.E.G. est plat.

Le 26, l'E.E.G. est toujours plat.

Après autorisation de la famille, on pratique les tests de compatibilité :

— groupes sanguins :

Le donneur est O + et le receveur B —.

— des épreuves d'histocompatibilité sont pratiquées : (Docteur Battaglini, Centre de transfusion sanguine).

EPREUVE D'HISTOCOMPATIBILITE.

Il ne pouvait être question de déterminer avec une sécurité suffisante les groupes dans le système HL-A du donneur et du

receveur ; le laboratoire ne possédant pas encore de sérums-test de spécificité garantie.

Il était illusoire également de faire grouper le receveur hors de Marseille, puisque le donneur ne pouvait être examiné avec la même batterie de sérums-test.

Par contre, il a semblé logique d'examiner en parallèle les leucocytes du donneur et ceux du receveur, à l'aide de sérums contenant des anticorps antileucocytaires, bien que la spécificité n'en soit pas encore connue.

Depuis, la spécificité de certains de ces sérums a pu être établie.

RESULTATS

Il existait un parallélisme parfait entre les réactions des leucocytes du donneur et ceux du receveur, vis-à-vis de tous les sérums utilisés.

On pouvait donc admettre qu'il y avait identité sérologique sans autre précision.

Par ailleurs, le receveur ne possédait pas d'anticorps dirigé contre les leucocytes du donneur.

Actuellement, connaissant la spécificité des sérums utilisés, nous pouvons affirmer que les leucocytes du donneur et du receveur possédaient les groupes suivants :

— Au 1er sub-locus ..... HL-A 2
— Au 2e *sub-locus* ..... HL-L 7

Ce qui, malgré l'identité sérologique, correspond à deux incompatibilités potentielles, mais ce qui n'exclut pas la possibilité d'une identité parfaite sur les antigènes que nous n'avons pas pu étudier.

Avec l'accord de la famille, le donneur est transporté au Centre Cantini en vue de la transplantation.

*
* *

Nous venons donc de voir l'observation d'un malade de 48 ans, arrivé au dernier stade d'une coronaropathie ischémique, qui présentait tous les critères d'indication de trans-

plantation cardiaque et à peu près aucune contre-indication.

Un donneur victime d'une plaie cranio-cérébrale mortelle fut trouvé.

Leurs compatibilités tissulaires acceptables et l'accord de la famille permirent de pratiquer la transplantation.

PÉRIODE OPÉRATOIRE

Il est habituel d'appeler période opératoire le temps qui s'écoule depuis l'intervention jusqu'à la sortie du malade de l'hôpital ou du service dans lequel il a été opéré. Notre observation n'échappera pas à cette règle générale mais nous y avons inclus quelques chapitres particuliers à la transplantation, c'est pourquoi nous verrons successivement :

1° L'environnement de la transplantation ;

2° L'intervention ;

3° Les suites immédiates ;

4° La prévention de l'infection ;

5° La convalescence.

Ceci est un peu artificiel, car naturellement beaucoup des divers éléments de ces chapitres sont simultanés, mais cette division est indispensable pour ne pas mêler tous les problèmes.

L'ENVIRONNEMENT DE LA TRANSPLANTATION

Toute transplantation d'organe doit se dérouler avec le maximum de précautions d'asepsie et de stérilité.

Dans la Clinique Cantini où il n'y a pas d'aile entière stérile, certains aménagements furent effectués pour donner le maximum de garanties dans les locaux existants. D'autre part, le malade lui-même a subi une préparation soigneuse.

I. - LA PRÉPARATION DU MALADE

Plusieurs jours avant l'intervention, de nombreux prélèvements furent pratiqués : analyses de crachats, analyses d'urine, prélèvement cutanéo-muqueux au niveau de la bouche, du pharynx, des plis de flexion, de la région périnéale. Il ne fut retrouvé aucun germe et les cultures restèrent stériles.

Eu égard au problème dentaire déjà exposé, une préparation locale a comporté : deux à trois jours d'antibiothérapie à la Rovamycine et des bains de bouche répétés de solutions d'antiseptiques.

L'intervention étant décidée vers 21 heures le 28 novembre 1968, le malade fut rasé entièrement à 17 heures et badigeonné au Phisohex.

Un second badigeonnage au Phisohex fut fait juste avant de monter en salle d'opération.

II. - LES SALLES D'OPÉRATION

Les salles d'opération sont les mêmes que celles qui sont habituellement employées.

Depuis 12 heures, heure à laquelle on sait que la greffe aura lieu, ces salles ont été nettoyées à fond, stérilisées jusqu'à l'intervention au paragerme et aux rayons U.V., les interstices sous les portes soigneusement colmatés, enfin l'entrée en a été complètement condamnée jusqu'à l'heure de l'intervention.

Pour pénétrer dans ces salles d'opérations, il faut s'habiller complètement à l'extérieur, entrer dans le sas où l'on s'habille à nouveau, avec des vêtements stériles.

Durant l'intervention, les allées et venues ont été interdites à un personnel réduit au strict nécessaire.

II. - LE TRANSPORT

Pour le transport entre la salle d'opération et la chambre stérile, dans l'impossibilité d'avoir mieux, le malade devra être transporté recouvert d'un drap stérile.

Il est à signaler que la distance qui sépare la salle d'opération de la chambre est d'une quinzaine de mètres environ et ceci sur le même palier, réduisant ainsi au minimum le danger de contamination pendant ce transport.

IV - LE SECTEUR STÉRILE

Comme on peut le voir sur le plan, ce secteur stérile est extrêmement simple.

Il est constitué d'un petit sas où ont lieu les opérations d'habillage stérile et de deux chambres.

Chacune de ces chambres comporte un cabinet de toilette.

Dans l'une des chambres se trouve le greffé branché à un Monitoring relié au poste central du secteur de soins intensifs qui est contigu, un respirateur, tout le matériel et les médicaments nécessaires.

L'autre chambre constitue une réserve où tout ceci est en double et où le personnel médical et infirmier se tient.

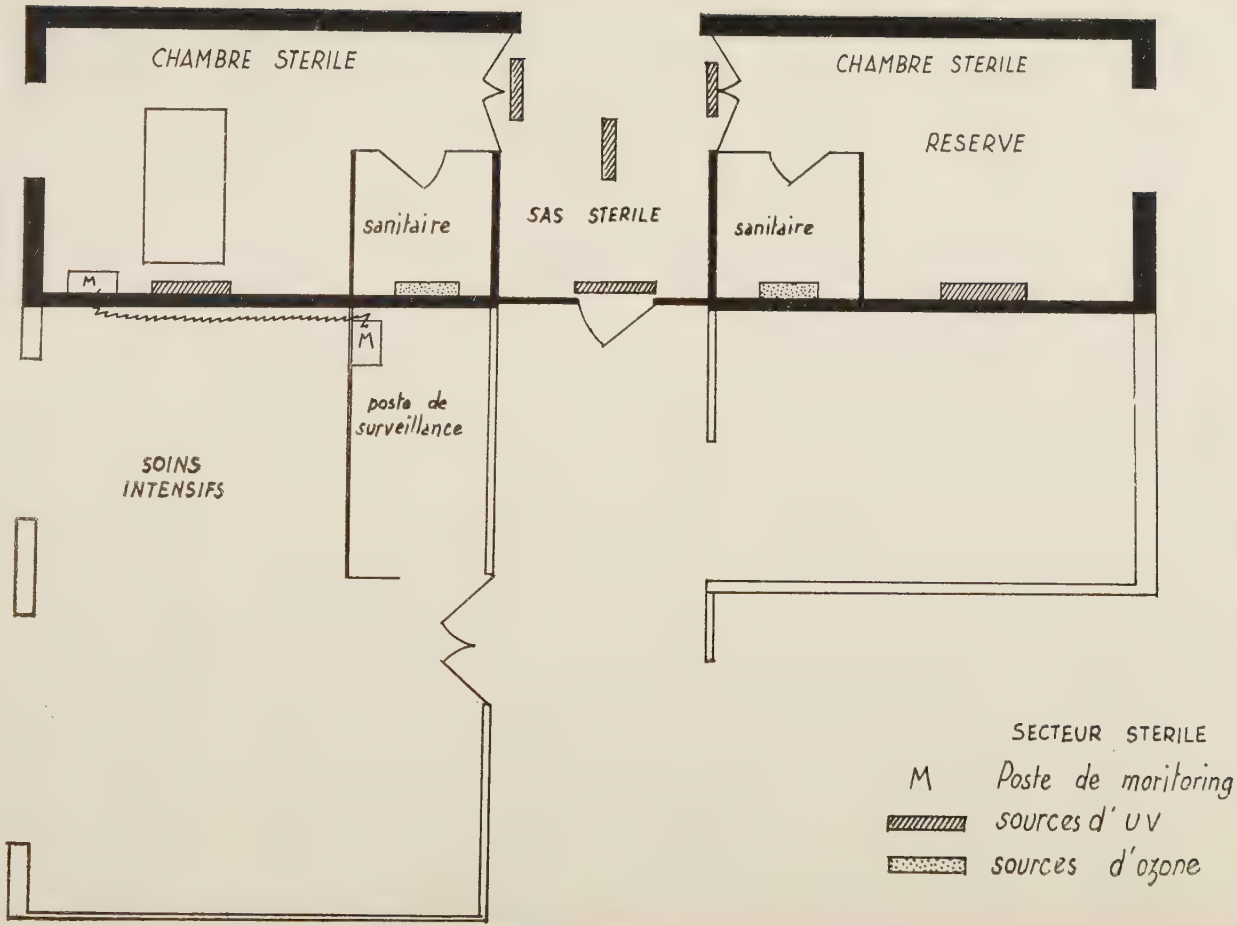
En ce qui concerne la stérilisation, elle est assurée par :

— trois sources d'U.V. au-dessus des trois portes ;

— trois plafonniers aux U.V., situés dans le sas et dans les deux chambres ;

— des sources de stérilisation à l'ozone dans chacun des cabinets de toilette.

Il s'agit en fait de deux chambres normales et d'une portion correspondante de couloir qui ont été aménagées à cet effet et où se sont déjà déroulées plusieurs transplantations rénales.


CHAMBRE STERILE
CHAMBRE STERILE
RESERVE
sanitaire
SAS STERILE
sanitaire
M
M
poste de surveillance
SOINS INTENSIFS
SECTEUR STERILE
M Poste de moritoring
sources d'UV
sources d'ozone

V. - LE MAINTIEN ET LA SURVEILLANCE DE L'ASEPTIE POST-OPÉRATOIRE

Des précautions strictes ont été prises tant en ce qui concerne la quantité de personnel qu'en ce qui concerne leur tenue.

Après brossage des mains au Phisohex, la personne qui entre dans le sas y revêt une tenue chirurgicale complète avec blouse, calot, bottes et gants.

L'infirmière qui se tient dans le secteur stérile ne sort que pour le changement toutes les 8 heures.

Il y a toujours au minimum un médecin membre de l'équipe chirurgicale dans le secteur stérile.

On peut donc dire qu'étant donné les conditions matérielles de la Clinique Cantini, le maximum de précautions avait été pris. Il n'en reste pas moins vrai qu'il s'agit d'aménagements assez simples et qui n'ont pas entraîné de grands frais.

L'INTERVENTION

Elle se déroule simultanément dans les deux salles d'opération, selon le schéma désormais classique. (Professeur Henry, Professeur Montiès, Docteur Baille, Docteur Goudard).

I. - LE DONNEUR

Pendant que l'on prépare le receveur dans une salle, dans l'autre les deux reins sont prélevés pour être greffés dans un autre hôpital.

Le thorax du donneur est incisé par une sternotomie médiane. Après ouverture du péricarde, les différents éléments vasculaires sont disséqués. Quand le signal est donné, le prélèvement est rapidement exécuté ; une ligature est placée sur la veine cave supérieure, la veine cave inférieure est sectionnée, l'aorte est clampée immédiatement sous le tronc artériel brachio-céphalique et la section de celui-ci sera faite le plus haut possible, les quatre veines pulmonaires sont sectionnées, l'artère pulmonaire est sectionnée au niveau de sa bifurcation.

La préparation du cœur du donneur comprend en outre :

la mise en place d'une canule de décharge de la cavité ventriculaire gauche à travers une bourse faufilée dans la pointe du cœur.

l'introduction à travers une bourse d'une canule Bardich n° 18 sur l'aorte ascendante. Elle servira à la perfusion myocardique, cette perfusion, suivant l'appareillage, permet d'assurer un écoulement sanguin régulier par simple gravité, le niveau supérieur du sang étant à environ 70 cm au-dessus du cœur.

Dès le début de la perfusion, le cœur, qui n'a subi qu'une douzaine de minutes d'anoxie, reprend une activité sinusale régulière qui se poursuivra pendant toute l'intervention.

II. - LE RECEVEUR

L'intervention est commencée sous anesthésie locale en raison du mauvais état du patient : découverte de l'artère fémorale, héparinisation, canulation fémorale.

Puis l'anesthésie générale est mise en route.

Anesthésie (Dr JACQUENOUD)

L'anesthésie générale sera conduite comme pour tous les malades dont l'état cardiaque est grave et où le débit cardiaque est faible, en outre utilisation de Protoxyde d'Azote et non d'Halothane (ce dernier produit induisant une baisse de ce débit cardiaque).

Au début de l'anesthésie :

T.A. : 13-6
— Pouls : 80
— Pression veineuse : 5

à 21 h 10 administration de :

— 250 mg de Thiopenthal
— 100 mg de Iodure de Succinylcholine (Célocurine)

puis intubation et ventilation à l'air.

à 21 h 20

T.A. : 13-8
— Pouls : 120

— Péthidine (dolosal) 50 mg
— Alloférine ..... 20 mg
Atropine ..... 1/4 mg

transfusion de 350 cc au moment de l'ouverture.

à 21 h 30

— T.A. : 11-5
— Pouls : 130

— Péthidine ..... 50 mg

le malade est alors sous ventilation artificielle à 15 fois 600 ml par minute.

à 21 h 40

— T.A. : 8-4
— Pouls : 115

le malade est ventilé avec :

— Protoxyde d'Azote 6 l/mn
— Oxygène ..... 6 l/mn

Comme on peut le voir, il y a une dégradation progressive avec chute de la tension artérielle et accélération du pouls, c'est pourquoi la mise en route de la circulation extra-corporelle à 21 h 50 est bienvenue.

Au cours de la circulation extra-corporelle :

- entretien de l'anesthésie avec 5/1.000 d'Halotane ;
- administration de 1/2 mg d'Atropine,
  1 g de Calcium.

En fin de circulation extra-corporelle à 23 h 30, comme il est courant de le faire, est entreprise une perfusion d'Isoprénaline (1 mg/500 cc).

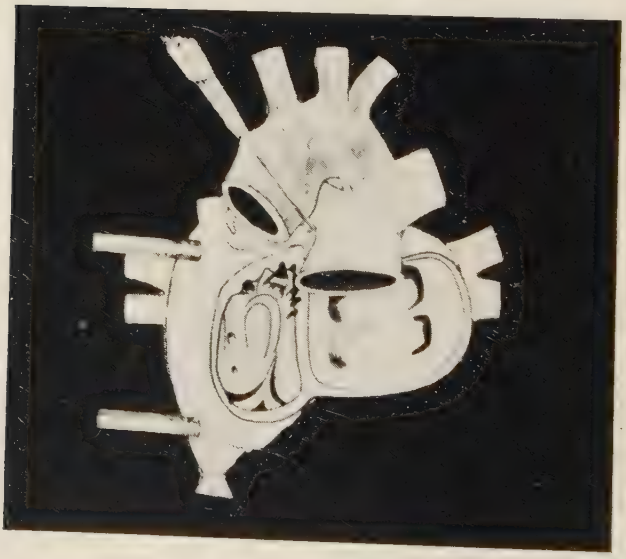
à 23 h 40

— T.A. : 10-6
— Pouls : 80

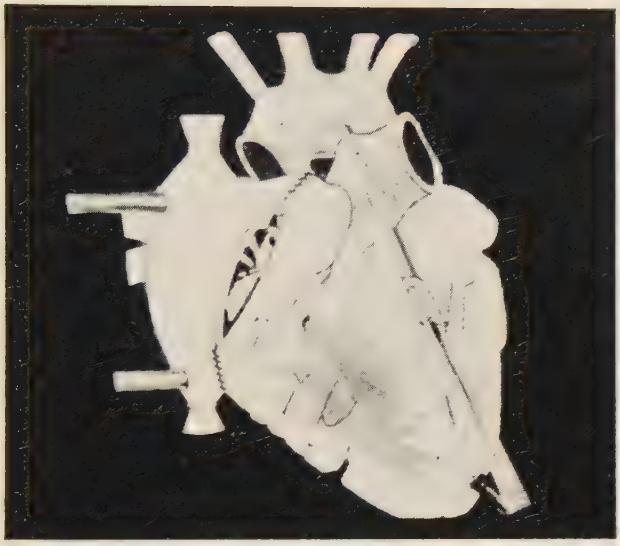
à 23 h 50

— T.A. : 12-6
— Pouls : 85

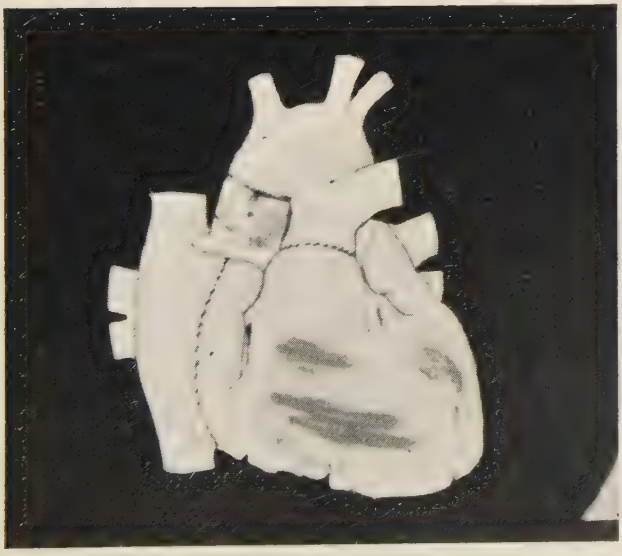
CŒUR DU RECEVEUR APRES VENTRICULECTOMIE



DECOUPE DU TRANSPLANT



DEBUT DE LA SUTURE



FIN DE LA SUTURE

l'anesthésie est alors entretenue par :

— Protoxyde d'Azote 6 l/mn
— Oxygène ..... 6 l/mn

à 0 h 15

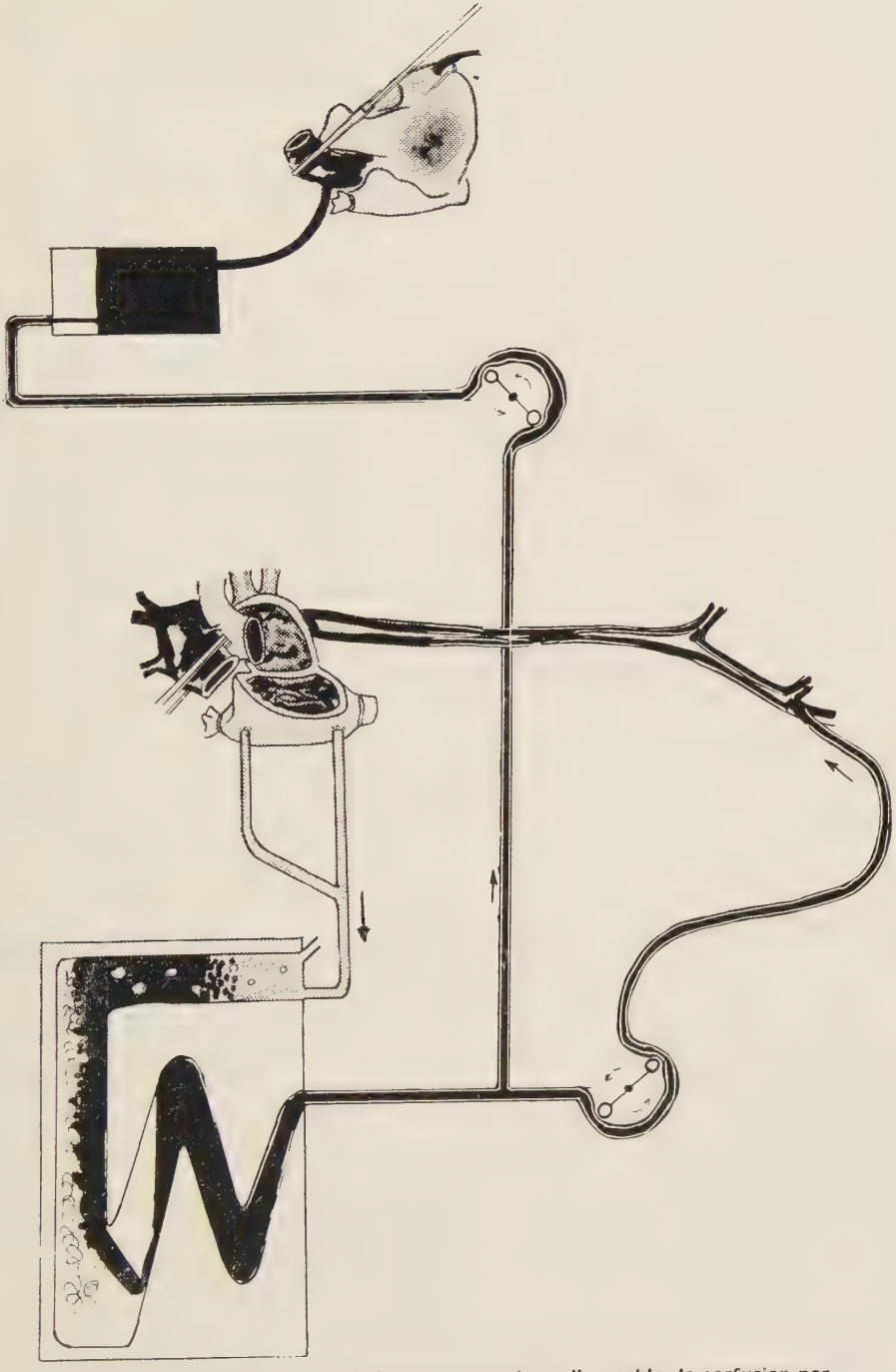
le malade est en respiration spontanée à 14 l/mn.
le malade est éveillé.

L'intervention

Dès que l'anesthésie générale est commencée, la sternotomie est rapidement exécutée, les canulations des veines caves sont vite effectuées.

La circulation extracorporelle (Docteur Serra) du receveur pratiquée en hémodilution au sérum glucosé avec oxygénateur disposable de type Rygg est alors mise en route. L'anévrisme est extrêmement volumineux, massivement calcifié et adhère étroitement au péricarde. Après clampage de l'aorte, cet anévrisme est disséqué du péricarde, ce qui entraîne une brèche dans la plèvre gauche, puis la ventriculectomie est effectuée, la masse ventriculaire sectionnée au ras du sillon auriculo-ventriculaire, l'aorte et l'artère pulmonaire au niveau de leur origine cardiaque.

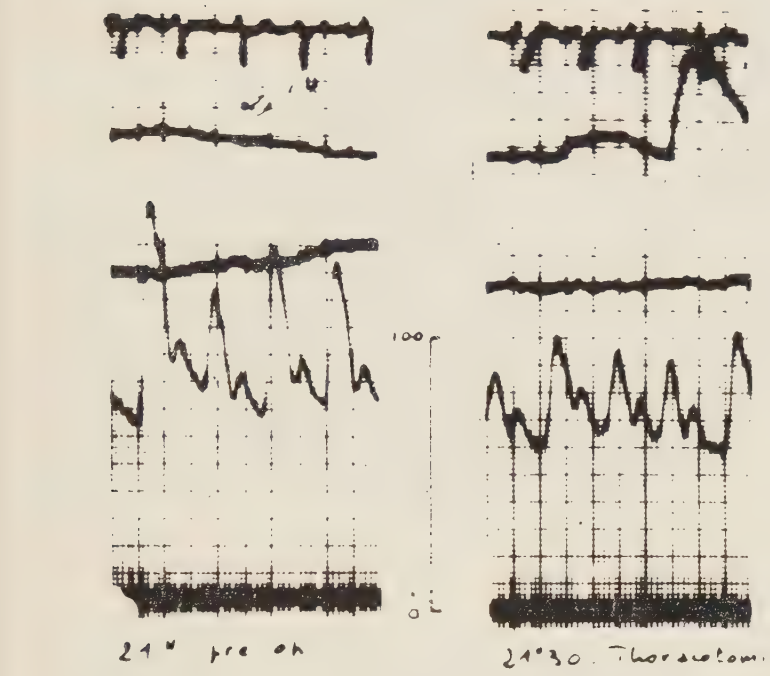
La découpe du greffon est alors pratiquée en incisant l'oreillette droite de la face postérieure de la veine cave inférieure à la face externe de l'auricule droite suivant le procédé décrit par Barnard et en réséquant la portion de l'oreillette gauche comprise entre les quatre veines pulmonaires. La suture est alors effectuée d'une part entre la berge interne de la paroi de l'oreillette droite et le septum inter-auriculaire du receveur, un deuxième plan étant constitué entre la paroi septale de l'oreillette gauche et le septum du receveur selon la technique décrite par Cooley. La suture de l'oreillette droite est alors pratiquée, puis la suture de l'oreillette gauche. Après purge gazeuse de cette dernière par une insufflation pulmonaire, l'étanchéité des sutures est alors vérifiée et complétée par trois ou quatre points en U. L'anastomose pulmonaire est alors exécutée après résection du surplus au double surjet au monobrin, 000. La purge gazeuse des cavités droites est soigneusement

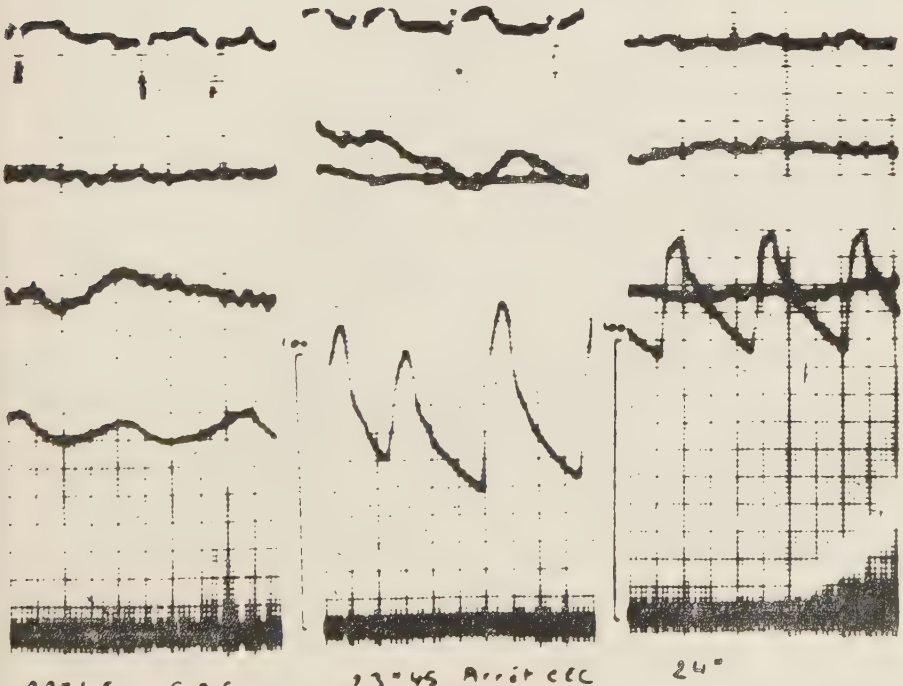


Montage de la c.e.c. - On voit le sac oxygenateur disposable, la perfusion par l'artere femorale, la perfusion coronaire par gravite, le vent dans la pointe du V.G.

effectuee avant de nouer le surjet. L'aorte est alors recoupee, les deux bouts aortiques sont congruents et l'aorte du receveur extrêmement rigide et calcifiée sera difficilement percée par l'aiguille.

Les deux fragments aortiques sont suturés par un double surjet au monobrin 000. La perfusion coronaire est alors interrompue, la canule de décharge placée dans la pointe du ventricule gauche et par la canule de perfusion coronaire placée au point culminant en position opératoire de l'aorte ascendante. Le déclampage aortique est alors effectué, l'activité cardiaque hémodynamique est efficace d'emblée. le cœur bat en rythme sinusal. Deux points en X sont alors passés dans la zone du nœud sinusal du receveur afin de le paralyser mais les battements de l'oreillette du receveur se poursuivent imperturbablement. Les lacs des veines caves supérieure et inférieure sont relâchés, on procède à l'ablation du vent et la circulation extracorporelle est arrêtée. Celle-ci aura duré 1 heure 45 minutes, le


100
0
21h pre op
21h30 Thoracotomie


100
0
22h45 CEC
23h45 Arrêt CEC
24h

temps de transplantation proprement dit étant de 1 h 20. relâchés, on procède à l'ablation du ventricule et la circulation extracorporelle est arrêtée. Celle-ci aura duré 1 h 15 mn, le

La fin de l'intervention se déroule tout à fait normalement avec, pendant une demi-heure, une hypertension marquée oscillant entre 18 et 19 cm de Hg de maxima et 10 de minima. La vérification de l'hémostase est exécutée soigneusement, demandant un ou deux points supplémentaires, les canules enlevées et la neutralisation effectuée de la façon habituelle dans le service, c'est-à-dire neutralisation progressive incomplète par doses fractionnées de protamine.

Une électrode myocardique est cousue sur le ventricule droit, un drain péricardique et un drain rétrosternal sont mis en place ainsi qu'un drain dans la plèvre gauche. La fermeture du sternum est pratiquée au fil d'acier. La suture artérielle de la canulation fémorale est rendue délicate par les lésions athéromateuses qu'elle présente.

A 0 h 30, le malade est réveillé, sa tension est à 14-8, son pouls à 80.

L'examen de la pièce montre un énorme anévrisme massivement calcifié du ventricule gauche ; cet anévrisme est comblé par un caillot ancien, organisé, adhérent. Il ne persiste au niveau de ces parois aucune fibre musculaire mais une coque calcaire dont l'épaisseur varie de quelques millimètres à 1 centimètre, suivant les endroits. L'ouverture de la pièce confirme les données angiographiques, seule une bande musculaire de 1 cm 1/2 à 2 cm persiste au-dessous de l'insertion de la valve mitrale et des valves sigmoïdes.

Voici d'ailleurs le compte rendu anatomo-pathologique (Docteur Lebreuil, laboratoire du Professeur Payan).

« Au point de vue macroscopique, le cœur apparaît assez volumineux : 540 g. A l'examen extérieur, la lésion essentielle apparaît. Il s'agit d'une dilatation anévrismale de la paroi ventriculaire gauche antérieure. Cet anévrisme mesure 5 à 6 cm de diamètre. On note par ailleurs une adipose prononcée du tissu épicardique en regard des cavités droites.

« A l'ouverture, les lésions sont localisées au ventricule

En haut la piece ouverte
En bas decoupage de la pointe. La paroi est calcifiée. La cavité est obstruée par uu caillot

gauche. Tout le territoire anévrismal est aminci, sauf à la pointe où la poche est remplie de caillots organisés anciens, adhérents, stratifiés.

A l'ouverture, les lésions sont localisées au ventricule

« La dépression anévrismale est très étendue : elle commence à la limite d'insertion des piliers de la mitrale. Elle atteint la pointe, elle affecte le septum inter-ventriculaire ainsi que la paroi postérieure, immédiatement adjacente. Ce territoire pathologique est extrêmement dur, calcifié. Il a fallu utiliser la scie pour réaliser des tranches de section correctes.

« Au point de vue histologique, les prélèvements montrent un épaississement fibro-hyalin lamellaire du tissu endocardique. Par ailleurs, les lésions myocardiques sont très importantes, représentées par une fibrose mutilante parcourue de néo-vaisseaux capillaires.

« Au sein de cette fibrose, de vastes plages calcifiées et des structures osseuses sont édifiées. Il faut enfin mentionner l'existence d'infiltrats lymphoplasmocytaires en foyers. Les gros vaisseaux coronariens sont indemnes de lésions athéromateuses à l'exception des zones situées à la limite de l'infarctus. »

III. - COMMENTAIRES

La technique utilisée a été en majeure partie la technique de Barnard deuxième manière. En effet, le procédé de Shumway est à l'origine de troubles du rythme post-opératoires qui ne simplifient certainement pas les suites, ainsi que l'expérimentation des deux méthodes chez l'animal l'avait montré. (Laboratoire de Chirurgie expérimentale, Professeur Henry.)

La conservation de l'activité sinusale du cœur transplanté est capitale.

La conservation de l'activité de l'oreillette du receveur ne paraît pas devoir entraîner de conséquences rythmiques fâcheuses. Si, dans le cas de ce malade, on a tenté de la supprimer, il semble qu'ultérieurement il conviendrait de la conserver car cette activité représente un précieux repère quant aux besoins circulatoires du receveur. Il faut mentionner, dans le cas du malade qui nous concerne, que les oreillettes du

receveur, après avoir battu en rythme sinusal pendant la transplantation, se sont remises en fibrillation comme le confirme l'E.C.G. en dérivation œsophagienne pratiqué le 15 janvier 1969.

La circulation extracorporelle est d'une durée relativement brève et l'utilisation d'un sac oxygénateur disposable permet une perfusion en hémodilution satisfaisante.

C'est d'ailleurs le mode d'oxygénation utilisé à Cantini pour toutes les circulations extracorporelles, et il s'applique particulièrement bien au caractère d'urgence de la transplantation cardiaque.

La protection myocardique n'a pas été assurée par perfusion glacée ou circulation extracorporelle séparée, le prélèvement très rapide et le branchement d'une perfusion dans l'aorte sus-sigmoïdienne par du sang provenant du circuit extracorporel assurant la circulation du receveur, réduit l'anoxie myocardique à une dizaine de minutes.

Pendant toute la durée de la transplantation, le cœur a battu normalement, le myocarde étant perfusé même pendant l'anastomose aortique.

La purge gazeuse est un temps capital. La canule de perfusion ascendante et la canule de décharge du ventricule gauche sont alors d'un grand secours, évitant en particulier des embolies gazeuses de la coronaire droite, facteur d'inefficacité cardiaque provisoire ou définitive.

LES SUITES IMMEDIATES

Les suites opératoires immédiates ont été simples sur certains plans et complexes à d'autres égards.

Elles ne poseront que peu de problèmes du point de vue thoracique et cardiaque pur ; les pertes par les drains sont de 35 cc environ pendant les premières 24 heures et ceux-ci sont enlevés comme d'habitude au bout de 18 heures environ.

La T.A. se maintient spontanément entre 13 et 14-8, aucun toni-cardiaque n'est rendu nécessaire. le malade est détubé à 7 heures le 28 novembre 1968, soit 6 heures après le réveil.

Comme il est habituel dans le service après toute circulation extracorporelle, une surveillance de la coagulation par des temps de coagulation horaires est pratiquée.

Vers la 8e heure, une hyper-coagulabilité amène à mettre en route une héparinothérapie à la seringue électrique pour maintenir le temps de coagulation entre 10 et 15 mm.

D'autre part, le traitement classique anti-rejet est commencé depuis le début, nous y reviendrons ultérieurement.

Cependant plusieurs problèmes plus ou moins inquiétants vont se poser dans cette période post-opératoire précoce. Etant donné l'intrication de tous ces phénomènes ,nous allons tenter de les exposer en deux parties :

— Les faits ;
— Tentative d'interprétation.

I. - LES FAITS

Le 28 novembre 1968, vers 13 heures et assez brutalement, état d'obnubilation apparaît avec diminution progressive de la conscience, parallèlement l'E.E.G. se dégrade et biologiquement on constate une baisse de la Po_2 et du Ph. Le malade est alors réintubé et mis sous assistance respiratoire, ce qui a pour effet d'améliorer son E.E.G.G Ultérieurement les gaz du sang seront contrôlés très régulièrement.

Dans la soirée, le malade est en coma vigile sans signes de localisations, avec apparitions de mouvements anormaux de type carphologique.

L'E.E.G. montre alors une souffrance diffuse. Les signes sont attribués à un œdème cérébral d'origine indéterminée.

Une perfusion de Mannitol (250 cc) est alors passée rapidement, ce qui améliore l'E.E.G., mais qui provoque l'apparition d'une diurèse très abondante de 900 cc à l'heure environ à peu près 5 heures.

Un traitement par 5 unités de post-hypophyse est institué, ce qui ramène la diurèse à des proportions plus ransonnables.

On s'aperçoit alors que cette diurèse abondante a entraîné un retard de 1.500 cc dans les perfusions.

Ce retard est progressivement compensé, mais entraîne un nouvel épisode neurologique fait d'une crise de type Bravais-Jacksonienne débutant au membre supérieur droit et qui s'étend à tout l'hémi-corps droit.

Cet état s'accompagne d'une cyanose avec pression veineuse élevée.

Le diagnostic de poussée d'œdème cérébral est alors à nouveau porté avec tout de même cette fois une notion de localisation plus précise.

Le malade est alors saigné de 350 cc environ.

Il est important à signaler que parallèlement une perfusion d'Isoprénaline est installée qui accélère la fréquence cardiaque à 110 alors que le rythme était immuable à 80 malgré une fièvre à 39° C.

L'E.E.G. s'améliore progressivement et dans la nuit du 29 et la journée du 30, une sorte d'équilibre est obtenue en perfusant au Mannitol avec de la post-hypophyse et du sang quand cela est nécessaire.

L'état de conscience du malade s'améliore, son état de souffrance à l'E.E.G. s'améliore, ce qui permet alors aux électro-encéphalographistes de porter le diagnostic de « troubles circulatoires sylviens gauches ».

Dans la matinée du 4e jour post-opératoire, l'E.E.G. est redevenu tout à fait normal, le malade est alors débranché du respirateur, puis détubé et manifeste immédiatement l'envie de lire, de boire, de s'alimenter.

La période aiguë était passée.

II. - TENTATIVE D'INTERPRETATION

Il semble que l'on puisse relier tous ces phénomènes neurologiques et rénaux à un problème circulatoire général.

A. - Les troubles neurologiques.

Ces troubles neurologiques, restés inexpliqués tant que l'E.E.G. a montré des signes de souffrance diffuse, ont pu être éclairés quand les signes se sont localisése et qu'on a parlé de « troubles circulatoires sylviens gauches ».

Sur un système circulatoire artériel fragile et particulièrement au niveau de l'encéphale, il est certain qu'une agression chirurgicale a pu ne pas être bénigne.

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour tenter d'expliquer l'épisode neurologique initial.

— S'agit-il d'une réaction à la globuline anti-lymphocytaire ?

La première injection, pratiquée en pré-opératoire, avait déjà entraîné un choc impressionnant avec frissons. La première injection post-opératoire aussi, ce qui amena à fractionner les doses.

— Ce choc aurait-il été encore plus mal supporté en post-opératoire ?

En tout cas, l'injection de globuline anti-lymphocytaire a eu lieu vers 12 h 30 et l'apparition de l'obnubilation est intervenue vers 13 heures.

— S'agit-il d'un problème initial d'à-coups hypertensif dans un système circulatoire déjà altéré sur lequel on aurait branché une pompe neuve avec un débit cardiaque très supérieur.

Il faut rappeler à cet égard que quelques temps après l'arrêt de la C.E.C., la T.A. est montée à 18 mm de Hg en per-opératoire et qu'elle s'est stabilisée tardivement vers 13-14. Le malade a été suivi du point de vue neurologique par le Professeur Sédan et du point de vue E.E.G. par le Docteur Régis.

B. - Les troubles de la diurèse

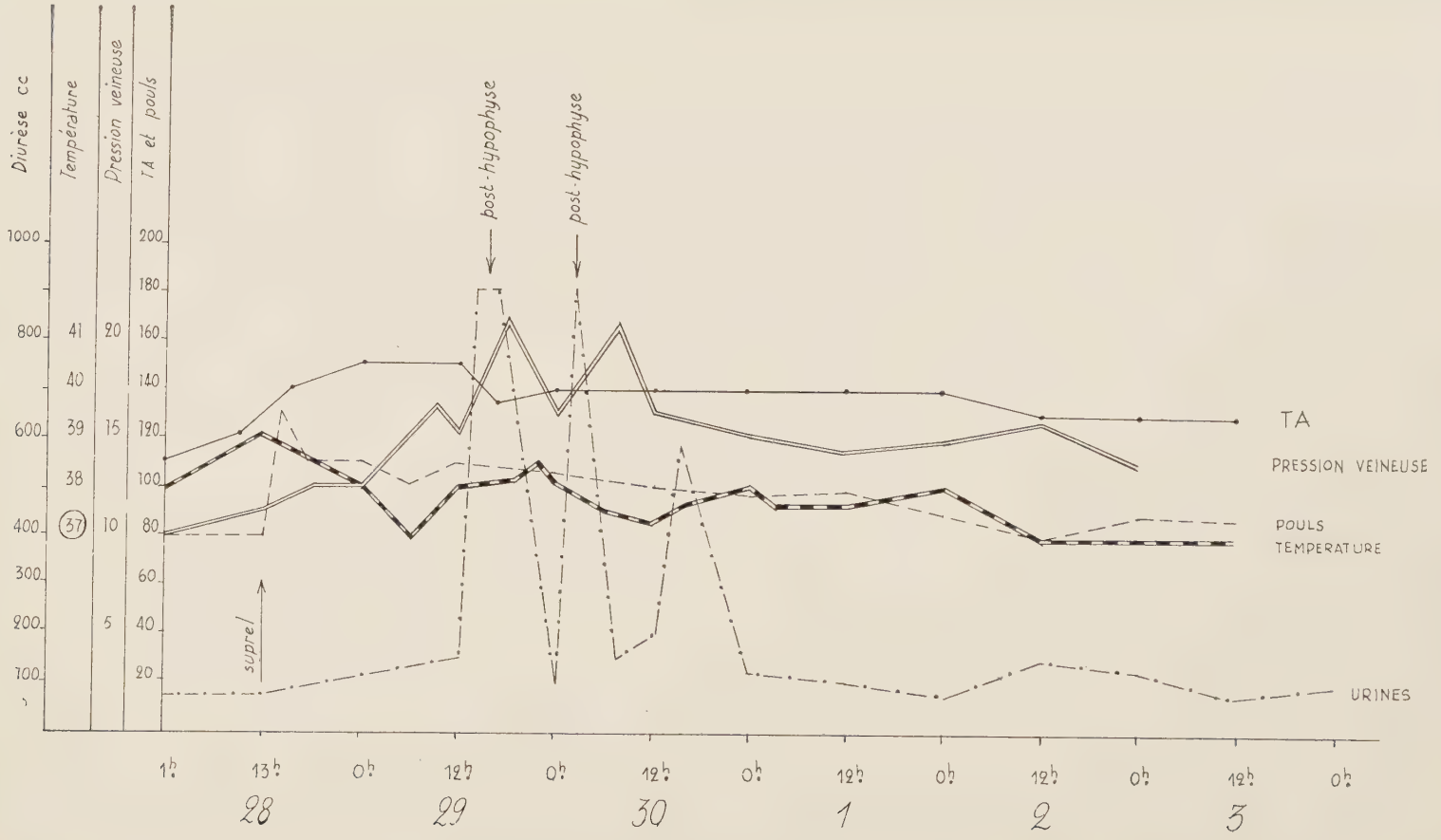
Rappelons que le malade a présenté pendant une durée de 5 heures une polyurie à 900 cc à l'heure et ceci simplement après une perfusion d'une quantité modérée de Mannitol.

On peut penser qu'il s'agit là aussi d'un problème circulatoire local ayant entraîné une tubulopathie fruste pendant quelques heures.

Un élément important permet peut-être de relier tous ces phénomènes, c'est celui de la fréquence cardiaque.

C. - La fréquence cardiaque

En effet, pendant les premiers temps, le rythme du cœur



Courbes vitales des premiers jours

transplanté est fixe, environ à 80, indépendant de tous les besoins d'adaptation de l'organisme. Besoins d'adaptation hémodynamique, puisque la fréquence cardiaque fait partie des critères qui permettent d'adapter le rythme des perfusions.

Besoins en fonction de l'homéothermie. En effet, le malade présentant une hyperthermie banale à 39° dans les jours immédiatement post-opératoires, il existait une sorte de dissociation entre le rythme cardiaque et la température.

On peut penser que dans un système vasculaire fragilisé, le branchement d'une pompe fixe à 80 battements par minute est mauvais, entraînant une hypoxie et un choc par non-adaptation, donnant un cercle vicieux difficile à rompre.

En tout cas, il fut décidé d'accélérer ce rythme à l'Isoprotérénol entre 90 et 110 selon la température, ce qui contribua à améliorer l'état neurologique et l'E.E.G. du patient.

En conclusion, tous ces problèmes non résolus sur le plan théorique le furent sur le plan pratique par une réanimation comportant le curieux mélange Mannitol - post-hypophyse et l'accélération du rythme cardiaque à une fréquence plus adaptée aux besoins apparents de l'organisme.

Il est à noter, comme on a pu le remarquer précédemment, que la réanimation entière a été menée sous contrôle de l'E.E.G., comme il est fait couramment pendant les circulations extra-corporelles et il semble que cet E.E.G. soit le meilleur témoin des troubles et des besoins hémodynamiques du patient.

LA PREVENTION DE L'INFECTION

Un soin tout particulier a été accordé aux problèmes infectieux. (Bactériologie : Docteur Tamalet, Docteur Gouty.)

Les prélèvements quotidien sont été faits :

sur la malade :

Hémoculture ;
Uroculture ;
Prélèvements buccaux,
Trachéaux,
Cutanéo-muqueux (en particulier périnéaux).

dans la chambre stérile :

en plusieurs points de la chambre ; des boîtes de Pétri ont été placées et relevées quotidiennement.

Il fut décidé de ne donner aucune antibiothérapie de couverture, on attendait d'isoler un germe pour le frapper alors avec efficacité.

Deux genres de manifestations infectieuses se sont fait jour :

A. - **Une candidose bucco-pharyngée**

D'apparition précoce, mais assez atypique puisqu'à ce muguet manquaient la douleur, l'œdème et la rougeur sous-jacente à la plaque blanchâtre.

Un *Candida albicans* fut isolé.

Le traitement précoce et prolongé à la Mycostastine (ovule gynécologique à sucer) a évité l'extension et a entraîné la guérison dans un délai raisonnable.

B. - **L'isolement** dès la 24e heure d'une quantité massive de bacilles pyocyaniques *(Pseudomonas aeruginosa)* et ceci pendant environ trois semaines.

Ce germe fut trouvé sur la peau et les muqueuses. La pansement ne fut jamais infecté.

Après antibiogrammes, identiques pour les diverses souches identifiées, des badigeonnages cutanéo-muqueux généralisés de

Polymyxine B (*) ont été effectués journellement à partir du 4e jour et poursuivis pendant 17 jours. Mais dès le 7e jour, le nombre des pyocyaniques présents sur la peau et les muqueuses avait nettement diminué.

Du pyocyanique fut également isolé dans la canule d'intubation quand elle fut définitivement enlevée.

Il faut noter accessoirement que d'autres germes ont été identifiés sur la peau et les muqueuses : des streptocoques et *Aerobacter aerogenes*.

Les hémocultures sont toujours restées négatives. De même aucun germe pathogène n'a été isolé dans les urines.

Dans la chambre, les prélèvements n'ont montré qu'un nombre infime de germes, en tout cas jamais de microbe pathogène.

* Laboratoires Pfizer - Clin.

LA CONVALESCENCE

Hormis un épisode de rejet dont nous reparlerons, la convalescence fut sans histoire.

Dès le cinquième jour, alimentation et boissons sont reprises.

Le lever intervient au 8e jour.

Le malade est autorisé à fumer une cigarette au 10e jour.

La sortie du secteur stérile eut lieu vers le 25e jour et à partir de ce jour l'activité du transplanté a progressivement augmenté dans tous les domaines, traduisant une fonction cardiaque satisfaisante sur le plan subjectif.

Sur le plan objectif ,des examens régulièrement répétés ont permis de mettre en évidence une fonction cardiaque très correcte.

Un bilan complet pratiqué un mois et demi environ après l'intervention a comporté :

Une épreuve d'effort :

Epreuve d'effort :

1er effort	7 mn à 40 watts
2e effort	3 mn à 50 watts
3e effort	3 mn à 60 watts

Fréquence cardiaque :

Avant effort	90
Après 1 mn	100
2 mn	105
3 mn	110

Retour à 90 13 mn après l'effort.

Cette épreuve d'effort suggère certaines réflexions quand on compare ces résultats à ceux qu'il est habituel d'observer.

On note que la fréquence de départ est assez élevée (90 mn), ce qui ne saurait surprendre du fait de l'absence de tonus inhibiteur.

Il n'a pas été constaté dès le début de l'effort d'élévation immédiate de la fréquence cardiaque sous l'influence des stimuli corticaux.

Cette fréquence cardiaque s'élève assez peu pour un effort certes de faible intensité, mais effectué par un sujet non entraîné et relevant d'une grave intervention. Il est probable que l'absence des mécanismes de régulation nerveuse empêche la montée rapide de la cadence ventriculaire. Comme la durée de l'effort n'a pas excédé trois minutes, on peut penser que les stimuli humoraux et métaboliques entraînant une accélération de la fréquence n'ont pas eu le temps de jouer à plein.

Enfin, on notera la durée (13 mn) de la phase de récupération.

C'est donc dans des conditions de stérilité strictes mais simples que s'est déroulée la transplantation cardiaque ; celle-ci a donné peu de surprise pendant l'intervention, mais il n'en a pas été de même pendant les suites où des problèmes nouveaux et angoissants se sont présentés : problèmes neurologiques, problèmes rénaux, problèmes circulatoires.

Malgré les précautions prises, une infection s'est déclarée, mais elle a rapidement été jugulée.

Mais en fait, une fois la période aiguë passée, se posaient tous les problèmes de la survie du cœur et de son acceptation par l'hôte, c'est ce que nous verrons au chapitre suivant.

CONDITIONNEMENT ET SURVEILLANCE

Dans ce chapitre, nous verrons ce qu'il est convenu d'appeler à l'heure actuelle le « conditionnement » du receveur.

C'est-à-dire que nous parlerons de la thérapeutique immuno-dépressive : sa surveillance et ses accidents,sa posologie en cours d'évolution.

Nous verrons ensuite les moyens mis en œuvre pour dépister un reçet et si possible à une phase précoce.

Enfin, nous étudierons un point assez original de cette observation : l'aspect coagulation et transplantation avec les conséquences de surveillance et de traitement qu'il comporte.

LE TRAITEMENT CLASSIQUE

Le traitement immuno-dépresseur classique a comporté l'administration des trois médicaments universellement employés à l'heure actuelle.

Avant de voir les doses de médicament et leurs variations en dehors des périodes de rejets, nous parlerons de leur toxicité et de la surveillance de leurs accidents.

A. - ACCIDENTS ET SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

Les trois médicaments dont nous allons parler sont :

1. — La Corticothérapie,
2. — L'Azathioprine,
3. — La Globuline anti-lymphocytaire.

1. — En ce qui concerne la Corticothérapie, les accidents à redouter sont divers et bien classiques.

Notons surtout :

— Les troubles du métabolisme glucidique ; et on guette l'apparition d'un diabète par des glycémies régulières.

— Les complications infectieuses.

— Les complications digestives : apparition ou aggravation d'un ulcère gastro-duodénal, perforation, hémorragie.

— Complications endocriniennes : cushing ou au contraire insuffisance surrénale par inhibition.

— Ostéoporose cortisonique.

2. — Pour l'Azathioprine, la toxicité est double.

— Elle est médullaire, avec toxicité sur la lignée blanche ou rouge et au maximum aplasie médullaire. La surveillance régulière des Formules et Numérations s'impose.

— Elle est hépatique. Quand un ictère apparaît, il faut redouter deux ordres de faits :

* Hépatite,
* Ictère cholostatique dû au médicament.

La surveillance par phosphatases et transaminases est de règle.

3. — La Globuline anti-lymphocytaire.

— Elle peut entraîner une thrombopénie.

— Elle peut surtout donner des manifestations cliniques traduisant une immunisation et pouvant aboutir à une maladie sérique.

Il est de plus à remarquer que les injections sont douloureuses (quand elles sont faites en intra-musculaire) et que l'augmentation de ces douleurs peut imposer le changement de lot.

On a essayé d'apprécier l'efficacité de la Globuline anti-lymphocytaire sur le taux des lymphocytes.

Le nombre des lymphocytes n'est tombé qu'à 4 reprises au-dessous de 1.000/mm³. Il semble en fait, actuellement prouvé que le taux n'est pas un bon test d'efficacité de la Globuline anti-lymphocytaire.

En ce qui concerne notre observation, la surveillance a été soigneuse.

Nous avons représenté sur le tableau qui suit plusieurs paramètres : numération de globules rouges, des globules blancs et des lymphocytes.

Dosages enzymatiques : Transaminases SGOT et SGPT.

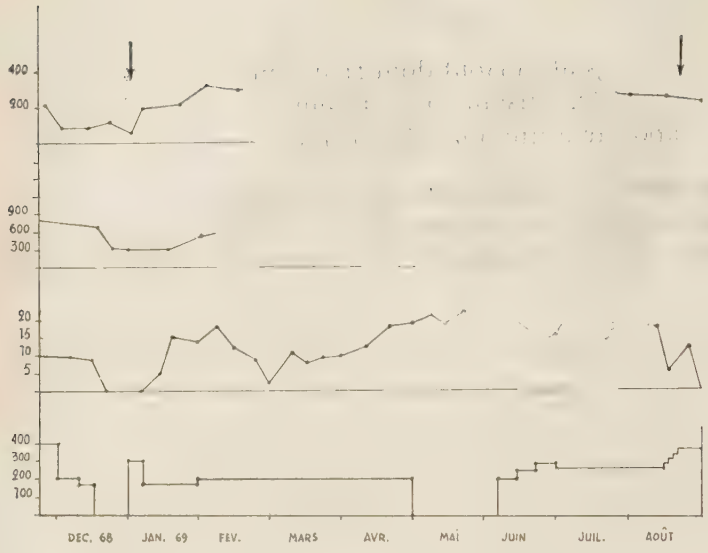
On peu tobserver que les complications ont été rares :

— L'Azathioprine a entraîné en juin 1969 une leucopénie importante qui a bien régressé à l'arrêt temporaire du médicament. A plusieurs reprises, le malade a présenté quelques petits signes hépatiques (nausées, pituites matinales...) qui ont disparu après un ou deux jours de diminution du traitement.

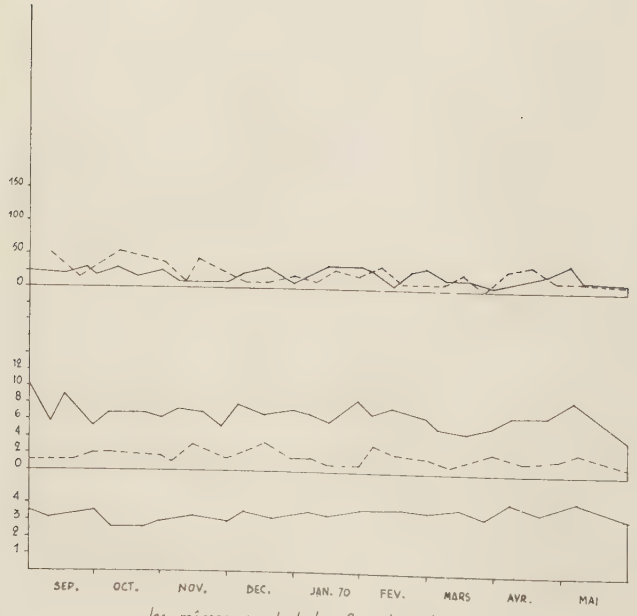
— La globuline anti-lymphocytaire n'a donné aucune complication, sauf au tout début (voir plus loin).

— La corticothérapie a donné essentiellement une ostéoporose (voir plus loin).

En tout cas, comme on peut le constater sur les courbes, le malade est resté constamment anémique, avec une légère amélioration au cours des derniers mois.



Surveillance de la coagulation et traitement à l'héparine pendant les 9 premiers mois.



les mêmes pendant les 9 mois suivants.

B. - LE TRAITEMENT ET SES VARIATIONS

Le conditionnement du receveur a comporté l'administration de 3 médicaments, comme il est classique de le faire :

1. — Azathioprine. G
2. — Corticothérapie (Prednisone).
3. — Globuline anti-lymphocytaire.

1. - Azathioprine

Elle a été utilisée sous forme de comprimés à 50 mg pour atteindre une dose de 2,5 mg/kg environ.

Le traitement a commencé par l'ingestion une heure avant l'intervention de 300 mg administrés en une fois.

Le lendemain, le traitement a continué par l'absorption de 200 mg.

A part une petite augmentation due à un rejet, nous y reviendrons, la dose a été maintenue régulièrement à 200 mg par jour pendant 6 mois.

En juin 1969, au milieu du mois, le médicament a été interrompu en raison d'une leucopénie à 3.000.

Il a été repris une semaine après en augmentant progressivement jusqu'à la dose de 200 mg et il a été décidé à ce moment d'alterner un jour à 200 et un jour à 100 mg ; ceci pour diminuer les doses toujours et en raison d'une nouvelle leucopénie à 4.000 environ pendant le mois d'août.

A la fin du mois d'août 1969, nouvel épisode de rejet et reprise à 200 mg de brève durée (du 18 au 20).

A partir de septembre 1969, la technique d'alternance de doses quotidiennes à 200 et à 100 mg a été recommencée.

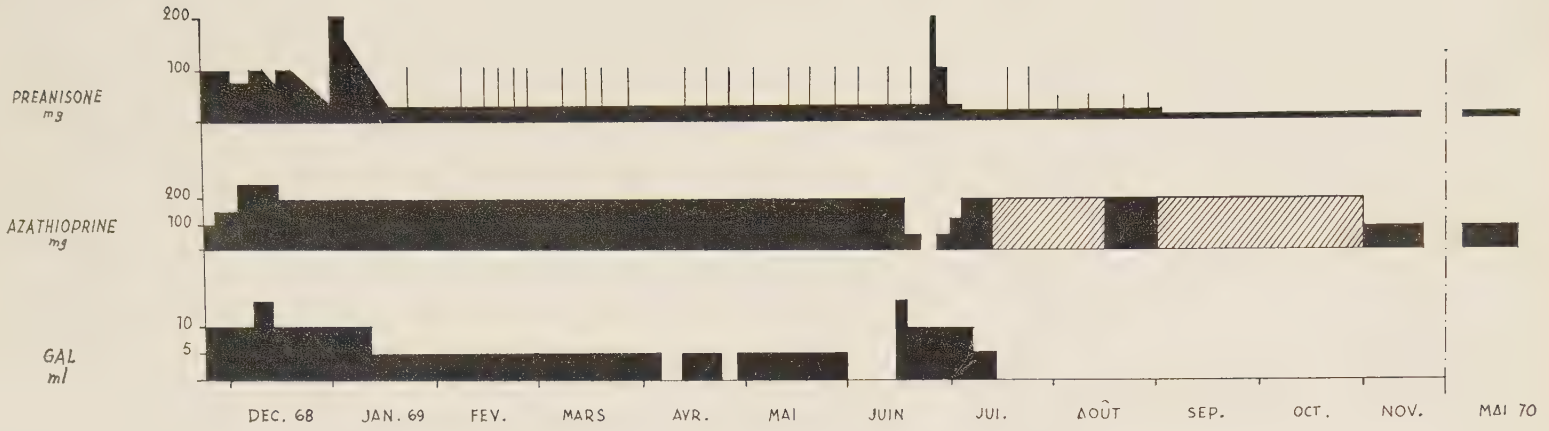
Les suites éloignées étant tout à fait satisfaisantes, la dose a été diminuée pour passer à 100 mg par jour à partir de décembre 1969.

2. - La corticothérapie

La tactique qui avait été fixée était la suivante : administration de 100 mg au début puis baisse progressive.

Le jour opératoire, le médicament est administré sous forme intra-veineuse, par la suite il le sera sous forme orale, en comprimés de Solupred à 5 mg.

Associé à ce Solupred, on donne du Phosphate d'Aluminium, ce qui a évité tout ennui digestif et notamment gastrique.



Le traitement immuno-dépresseur classique et ses variations

Le jour de l'intervention, le malade reçoit 200 mg de Corticoïdes sous forme intra-veineuse (Hémisuccinate d'hydrocortisone).

Dès le lendemain, la voie orale est commencée, à la dose de 100 mg par jour.

On amorce la baisse progressive quand vers le 6e jour survient l'épisode de péricardite qui fait reprendre la dose initiale.

Ensuite, la baisse est progressive et le 9e jour, la dose est de 50 mg.

Le 31 décembre survient l'épisode de rejet qui nécessite une reprise à 100 mg, suivie d'une baisse régulière et rapide pendant 15 jours jusqu'à la mi-janvier 1969.

A partir de la fin janvier 1969 est instaurée la technique proposée par Barnard, c'est-à-dire administration d'une dose de fond régulière et une fois par semaine d'une dose de charge à 100 mg.

Cette technique est donc utilisée de janvier à septembre 1969.

Il faut remarquer qu'en dehors des prises hebdomadaires, la dose de fond est régulièrement abaissée :

— 30 mg par jour pendant 3 mois,
— 20 mg par jour pendant 4 mois,
— 10 mg par jour pendant 2 mois. VB V VB V VV

Au mois de juin, suspicion de rejet (baisse de l'indice de Barnard).

On reprend des doses plus fortes :

— 200 mg le 1er jour,
— 100 mg le 2e jour,
— 50 mg le 3e jour,

puis baisse progressive et reprise de la dose de charge hebdomadaire.

En septembre, deux ordres de faits amènent à reconsidérer cette technique.

— Au milieu du tableau de l'ostéoporose qui nous occupera plus tard, on note que les douleurs rachidiennes s'exacerbent le surlendemain de la prise de 100 mg.

– L'épisode abdominal aigu traité chirurgicalement incite à plus de prudence.

On arrête alors cette administration hebdomadaire et la posologie quotidienne est de 20 mg.

On tente de baisser à 10 mg pendant quelque temps, mais deux éléments amènent à augmenter la dose :

— une asthénie importante avec chute des 17 cétos et 17 O.H. :

17 cétos. ..... 34 mg/24 h
17 O.H. ..... 3 mg/24 h

qui font penser que les surrénales sont devenues insuffisantes.

— un épisode grippal en janvier 1970 avec signes pulmonaires importants qui entraîne un traitement antibiotique et un renforcement de la Prednisone à 100 mg.

Depuis le malade reçoit 15 mg par jour.

3. - **La globuline anti-lymphocytaire (Gal)** *

La tactique généralement prévue était :

— de ne pas faire de G.A.L. en cure pré-opératoire, dans l'ignorance de la durée d'attente avant la transplantation ;

— d'en administrer pendant 6 mois à des doses dégressives et arrêter.

Il a été employé une globuline de cheval purifiée.

La dose de départ prévue est de 10 ml par jour.

— La première injection de G.A.L. est pratiquée quelques heures avant l'intervention. C'est une injection de 10 ml intramusculaire.

Elle entraîne rapidement un choc modéré avec frissons et élévation thermique.

L'injection qui suit l'intervention entraîne la même réaction, c'est pourquoi on fragmente en deux injections de 5 ml les jours qui suivent.

— On est amené à augmenter la dose à 15 ml pendant l'épisode de péricardite (5 jours) puis on reprend les injections de 10 ml.

* Globuline anti-lymphocytaire Choay.

Du 8 au 25 janvier environ, la quantité est diminuée et on passe à 5 ml par jour.

— Du 20 janvier à la mi-mars, les injections sont espacées 1 jour sur 2 à 5 ml.

De mars au 1er juin : 2 jours par semaine à 5 ml. Deux interruptions au début et à la fin du mois d'avril sont rendues nécessaires par l'apparition de fièvre et d'arthralgies qui traduisent peut-être une réaction d'immunisation.

L'arrêt de la thérapeutique a lieu le 1er juin, comme il était prévu initialement.

Vers la mi-juin, en raison de l'arrêt de l'Imuran pour toxicité sur la lignée blanche et simultanément d'une réaction de rejet, on reprend les injections de G.A.L. pendant quelque temps.

5 ml.....	1 semaine
15 ml.....	1 jour
10 ml.....	15 jours

puis c'est l'arrêt définitif. Depuis cette date, le malade n'a plus reçu de G.A.L.

Il est à remarquer que l'on a été amené à changer de lots de globulines à plusieurs reprises et ce pour 2 raisons :

— soit que le lot s'épuise, le laboratoire envoyant un nouveau lot,

— soit que ce lot entraîne des réactions à type d'arthralgie ou douleurs locales trop importantes.

ELEMENTS CLASSIQUES DE DEPISTAGE DU REJET

En matière de transplantation cardiaque, on peut affirmer que le problème technique est pratiquement résolu. Le plus difficile reste à faire, à savoir le traitement du rejet, sa prévention et le dépistage précoce de ses manifestations.

En effet, contrairement au rein qui manifeste rapidement par un dysfonctionnement le début du rejet, le cœur reste muet pendant cette phase et quand les signes de défaillance cardiaque surviennent, il est déjà trop tard pour que le traitement soit efficace.

La crise de rejet est une manifestation complexe qui ne peut être reconnue sur un seul signe ou sur un seul examen de laboratoire. Les données sont encore compliquées par le fait que le traitement immuno-dépresseur peut lui-même donner des signes analogues. Aussi de nombreux paramètres sont-ils surveillés et parmi eux surtout :

— La clinique et la radiographie.

— Le laboratoire.

— L'électrocardiogramme.

A l'occasion de chacun de ces paragraphes, nous verrons d'abord ce que l'on peut en attendre puis ce qui s'est produit dans l'observation qui nous occupe.

A. - LA CLINIQUE ET LA RADIOGRAPHIE

Ils sont certainement très précieux.

1. - Classiquement

Les signes annonciateurs de rejet seraient :

— Fièvre, tachycardie, asthénie, anorexie, anxiété, apathie, voire troubles du comportement.

— La diminution de la tolérance à l'effort serait encore plus évocatrice.

— Bien entendu, il ne faut pas attendre des signes avancés de défaillance cardiaque.

— A l'examen, certains auteurs signalent le déplacement vers la gauche de la pointe du cœur.

— Sur la radiographie, le signe le plus fréquemment observé semble être l'augmentation de volume du cœur.

Cependant, tous ces signes ne sont pas d'une grande fidélité :

— En effet, la globuline anti-lymphocytaire peut entraîner une tachycardie et de la fièvre.

— Les corticoïdes peuvent donner des troubles du comportement.

— Enfin, il faut savoir que le syndrome post-péricardotomie dans la période post-opératoire précoce donne beaucoup de signes précités.

Si l'on se réfère aux équipes ayant les plus importantes statistiques, on lit que :

— Pour Stinson et Shumway, le seul signe qui ait de la valeur est l'augmentation de volume du cœur (Barnard a d'ailleurs proposé, pour faire la part de la cardiomégalie et la part de la réaction péricardique, de mettre en place deux clips métalliques aux bords extrêmes du cœur).

— Pour Cooley, c'est la diminution de tolérance à l'effort.

2. - **Dans cette observation**

En ce qui concerne la séméiologie fonctionnelle, on peut dire que les rares signes qu'ait présenté M. V... à l'approche d'une crise de rejet sont des signes généraux dominés par l'asthénie et l'inappétence, associés une fois à quelques vagues douleurs thoraciques.

Du point de vue radiologique, la silhouette cardiaque est restée à peu près la même durant toute l'évolution si l'on excepte un épisode aigu post-opératoire analogue à un syndrome post-péricardotomie et traité comme une crise de rejet.

Le rapport cardio-thoracique a depuis le début été à 0,50 avec parfois d'infimes variations dues à des problèmes techniques de radiologie.

On peut voir également deux clichés distants de 12 mois : la silhouette cardio-vasculaire est identique.

B. - LE LABORATOIRE

1. - **Classiquement**

De nombreux dosages sont faits pour tous les transplantés.

Leur valeur est inégale.

Certains examens de routine sont évocateurs ; entre autres vitesse de sédimentation accélérée et polynucléose.

Une grande place a été accordée dans la littérature à tous les dosages enzymatiques qui traduiraient la destruction parenchymateuse.

Parmi ceux-ci, il faut citer :

— Transaminases : SGOT,
SGPT.

Radios distantes de 1 an : Mai 1969 - Mars 1970

— C.P.K. (Créatine Phospho-kinase).
— L.D.H. (Lacticodéshydrogénase).
— H.B.D.H. (Hydroxy-butyro-déshydrogénase).

Il est difficile de conclure, certains auteurs sont revenus de l'espoir placé en eux pour leur donner peu de valeur (Stinson, Cooley), d'autres continuent à les juger importants (Dubost).

2. - **Dans cette observation**

on peut à peu près conclure la même chose.

En ce qui concerne les examens de routine ,la vitesse de sédimentation globulaire a toujours été accélérée, les chiffres ont oscillé autour de :

— 50 à la première heure.
— 80 à la deuxième heure,

sans que l'on puisse observer de modification significative.

La numération des globules blancs, elle aussi, a varié mais on n'a jamais observé de polynucléose. Les seuls accidents ont été des leucopénies directement en rapport avec l'Azathioprine.

En ce qui concerne les dosages enzymatiques, ils ont été suivis pendant plusieurs mois.

Les L.D.H. et H.B.D.H. n'ont montré aucune variation digne d'intérêt et au bout de 8 mois on a cessé ces examens.

Par contre, les transaminases ont été suivies de bout en bout, mais plus pour apprécier la toxicité hépatique de l'Azathioprine que pour apprécier un rejet. En tout cas, là non plus il n'y a pas eu de variation importante ou durable.

On peut le voir sur les courbes du tableau.

C. - LA SURVEILLANCE ÉLECTROCARDIOGRAPHIE

ASPECT THEORIQUE

De nombreux critères E.C.G. sont surveillés pour dépister une crise de rejet.

1. - **L'activité auriculaire**

Le rythme cardiaque du cœur transplanté est normalement un rythme sinusal réglé par son nœud de Keith et Flack, on a signalé un bloc sino-auriculaire vite résolutif (Lacassagne).

Néanmoins il persiste souvent une activité auriculaire sinusale des oreillettes du receveur quand celles-ci ont été conservées.

Il importe de surveiller le rythme auriculaire, l'apparition de troubles étant pour certains une manifestation de rejet.

2. - **La conduction auriculoventriculaire**

Elle est normale et sa surveillance s'impose également, un allongement de l'espace P.R. faisant également parfois partie de ce cortège de manifestations de rejet.

3. - **Les complexes ventriculaires**

Ils sont le plus souvent normaux. On a signalé la présence de bloc de branche droit incomplet. L'axe électrique de QRS post-opératoire est variable. Il peut rester identique à l'axe pré-opératoire comme il peut tourner, aucune conclusion précise n'a pu être tirée de ces changements. Par contre, sa rotation progressive vers la droite serait un bon signe de rejet.

L'apparition de troubles de la conduction intra-ventriculaire a pu être considérée comme une manifestation de rejet.

Ce qui semble plus important aux yeux de beaucoup d'auteurs, c'est l'amplitude des QRS. C'est ainsi que l'on mesure l'indice de Barnard. Cet indice est calculé en mesurant l'amplitude de l'onde rapide (aussi bien positive que négative) et en additionnant les amplitudes de QRS en D1, D2 et D3.

La baisse de cet indice semble pour la plupart des auteurs être un précieux signe de rejet, en tout cas le plus souvent après traitement il revient à la normale.

4. - **La durée de l'espace Q.T.**

So n allongement serait assez suspect.

Dans l'état actuel des connaissances à son sujet, il est difficile d'avancer des conclusions en ce qui le concerne. Certains auteurs y attachent de l'importance (Cachera).

5. - **Les troubles de la repolarisation**

Sont également intéressants à cet égard, aussi bien en ce qui concerne le segment ST que l'onde T. Cooley, par exemple, donne plus de valeur à l'apparition de signes d'ischémie sous-endocardique qu'à l'indice de Barnard.

ASPECT PRATIQUE

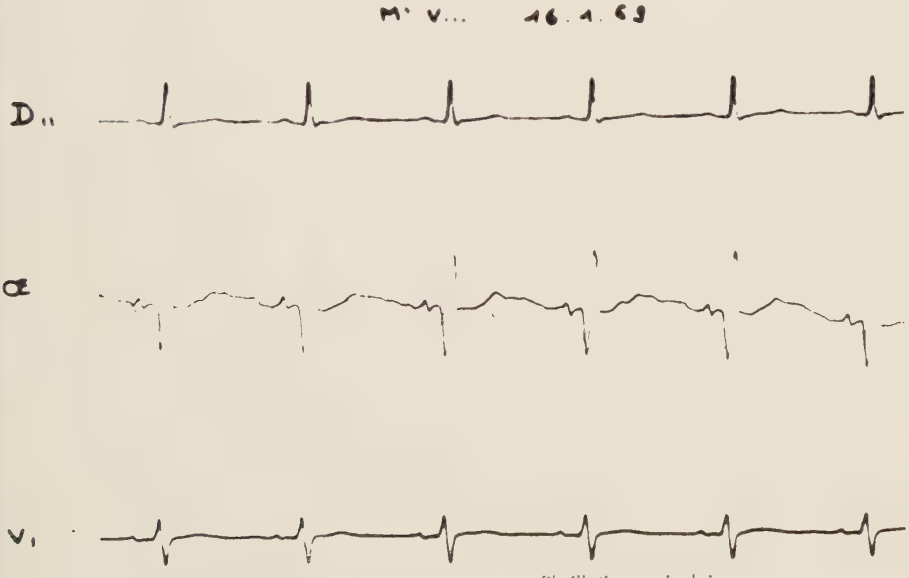
En ce qui concerne le malade qui nous occupe, tous ces critères E.C.G. ont été soigneusement surveillés.

1. - **L'activité auriculaire**

Chez M. V..., l'activité auriculaire a toujours été sinusale, aucun trouble du rythme n'est apparu durant la surveillance de 18 mois.

Par contre, comme on l'a vu plus haut, la propre oreillette du receveur, en fibrillation avant l'intervention, s'est mise en rythme sinusal pendant l'intervention. En post-opératoire, elle ne donne aucune traduction sur l'E.C.G. 12 dérivations habituelles, mais sur une dérivation œsophagienne, on voit qu'elle est en fibrillation.

Pour ce malade, on constate que le rythme s'est progressivement accéléré en 18 mois, passant de 90 à 110-115 environ.



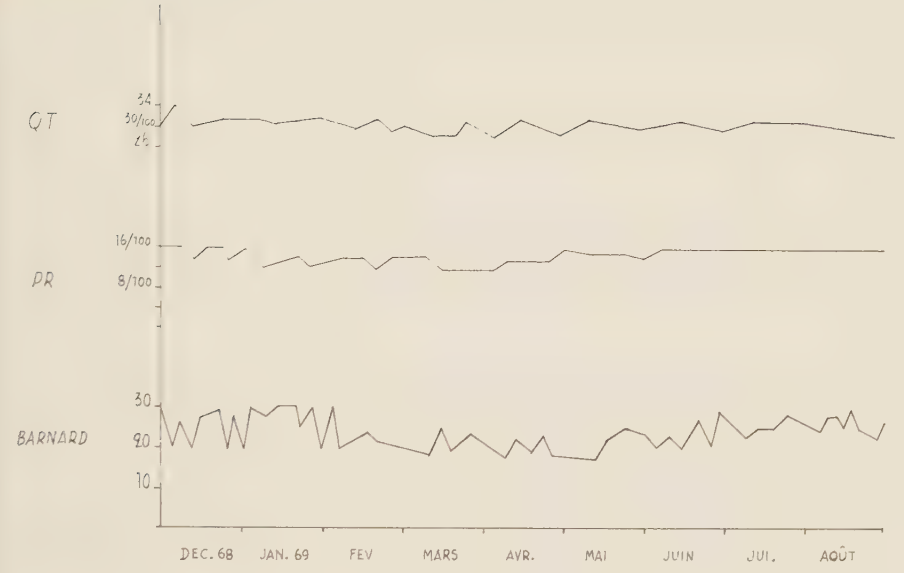
La dérivation œsophagienne mantre une fibrillation auriculaire

2. - **La conduction auriculoventriculaire**

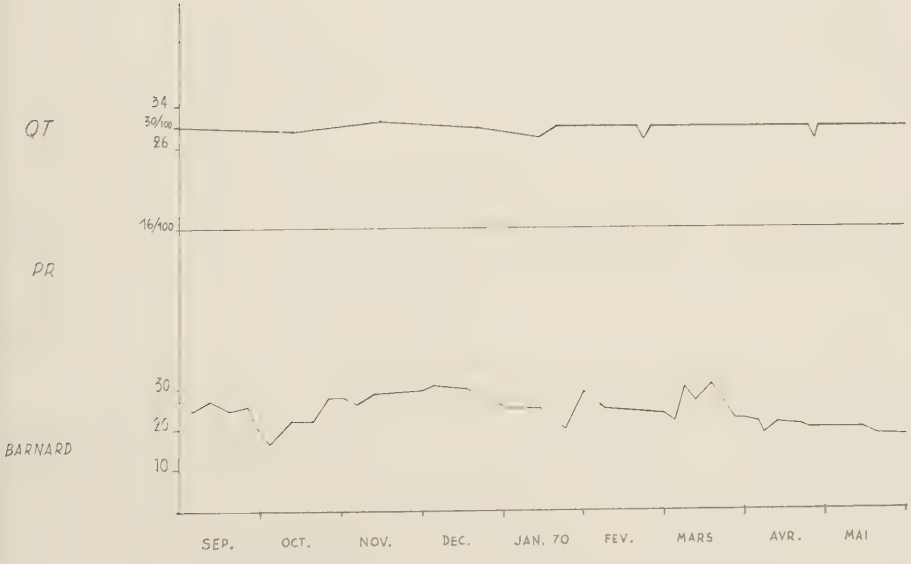
Elle est, tout au long de l'évolution, restée remarquablement fixe, à 16/100 de seconde environ, comme on peut le voir sur la courbe.

3. - **Les complexes ventriculaires**

Leur aspect est toujours resté normal, en particulier aucun trouble de la conduction intra-ventriculaire n'a été décelé.



Constantes ECG pendant les 9 premiers mois



Constantes ECG pendant les 9 mois suivants

L'axe de QRS après l'intervention était environ à + 60°, et il est resté à peu près à + 60° pendant toute l'évolution.

Par contre, l'indice de Barnard a présenté quelques variations.

Hormis une baisse assez nette et rapide lors d'épisodes de rejet post-opératoires précoces, l'indice de Barnard a subi des variations de peu d'amplitude mais sans lendemain, donnant ainsi à la courbe des oscillations de peu d'importance et sans grande irrégularité.

Il n'a pas été accordé de valeur à des variations non confirmées par les mesures dans les jours suivants, car selon l'appareil ou l'étalonnage, les facteurs d'erreurs sont nombreux.

Une baisse assez nette du voltage de QRS est intervenue pendant les mois d'avril-mai 1969, et cette baisse s'est maintenue pendant un mois. Elle a alors été considérée comme l'amorce d'un rejet et traitée comme telle.

4. - **La durée de l'espace Q.T.**

Il est à signaler que l'on n'a pas pratiqué le calcul du QT corrigé en fonction du rythme.

En effet, à part quelques épisodes grippaux ou d'autres agressions, ce rythme est resté assez fixe vers 100-110.

En tout cas, l'espace QT n'a pas ou peu varié et il se maintient régulièrement aux alentours de 30 avec quelques petites variations de 1 à 2/100 de secondes en plus ou en moins en rapport avec le rythme.

5. - **Les troubles de la repolarisation**

Il a été observé des troubles de la repolarisation dans la période précoce post-opératoire.

Tout de suite après l'intervention, l'onde T est positive en D1, D2, D3 et de V2 à V6.

Dans les jours qui suivent l'intervention, l'E.C.G. accuse quelques modifications.

En effet, l'onde T se négative en D1 et de V1 à V6. Ces modifications étant contemporaines d'un syndrome de réaction péricardique, elles sont considérées comme l'amorce d'un rejet et traitées comme telles.

Par la suite, les modifications de T vont rétrocéder mais assez lentement :

24-1-69 : l'onde T redevient positive en V2.

1-2-69 : l'onde T redevient positive en V3.

3-2-69 : la négativité de l'onde T diminue dans les précordiales gauches où T présente un aspect diphasique.

7-2-69 : l'onde T tend à revenir à la ligne isoélectrique en D1.

28-2-69 : l'onde T est de nouveau positive en D1. Elle tend vers la positivité en V4 et vers la ligne isoélectrique sur les précordiales gauches.

17-2-69 : T redevient positif sur tout le précordium.

Parallèlement au retour de T à la positivité, quelques variations du segment ST : d'abord sus-décalage de ST qui englobe une partie initiale positive de l'onde T, à laquelle succède une partie terminale négative.

ST revient ensuite progressivement vers la ligne isoélectrique.

Depuis cet épisode de courte durée, la repolarisation est normale.

On peut donc dire de cette surveillance E.C.G. qu'hormis la période post-opératoire précoce où quelques troubles de la repolarisation se sont fait jour, seul l'indice de Barnard a pu varier et être évocateur, le malade n'ayant jamais eu un trouble du rythme, ni un trouble de la conduction, alors que son rythme est sinusal rapide à 100-110 pratiquement en permanence.

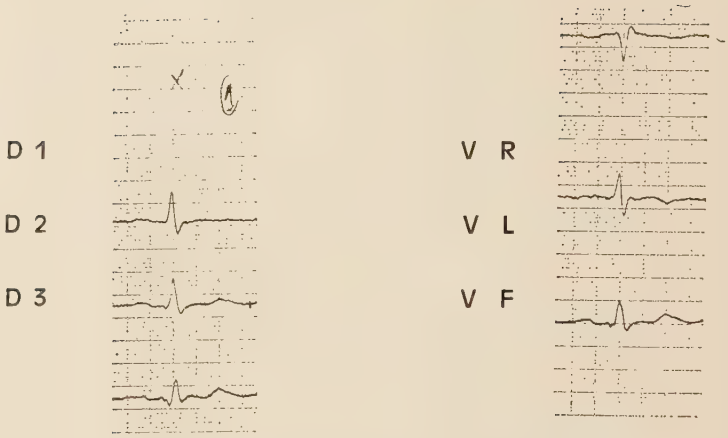
Comme dans beaucoup d'observations de transplantation cardiaque pratiquées dans le monde, dans celle qui nous occupe, la recherche des signes classiques de rejet a été très soigneuse.

Que peut-on dire de ceux-ci ?

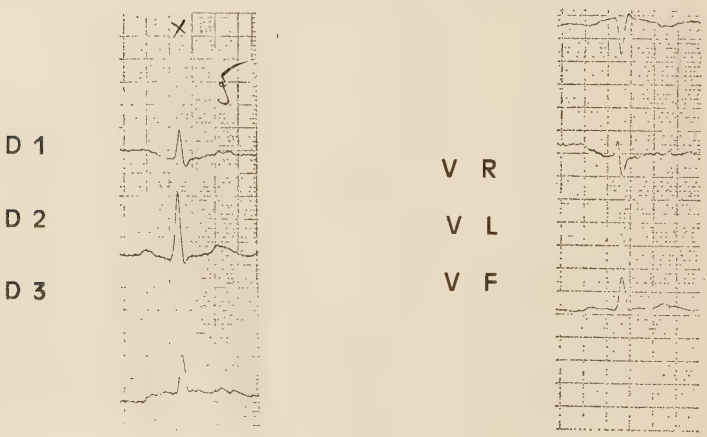
Les plus intéressants ont été les petits signes généraux (asthénie, inappétance...) et les signes électrocardiographiques. Parmi ces derniers, l'indice de Barnard est le seul qui a été préoccupant, car les autres données de l'E.C.G. ont peu varié.

De tous les autres e tnotamment des dosages enzymatiques, on peut dire qu'ils se sont avérés sans intérêt.

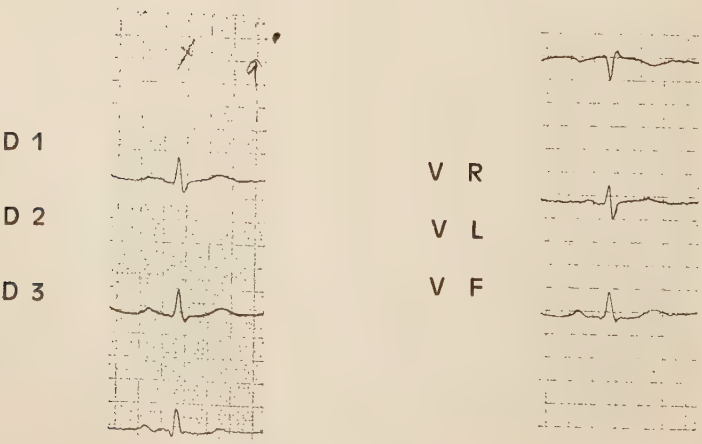
2 MAI 1969



28 SEPTEMBRE 1969

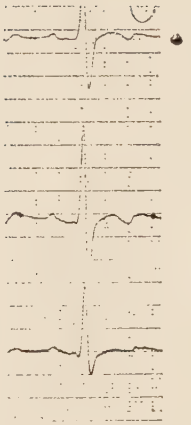


5 MAI 1970

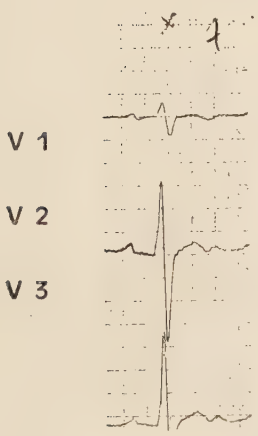


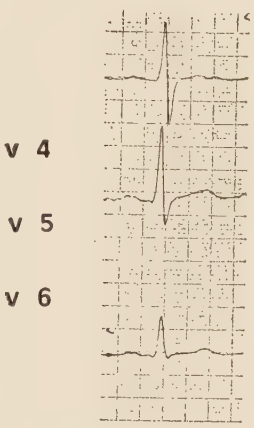
Trois E C G en cours d'évolution

2 MAI 1969

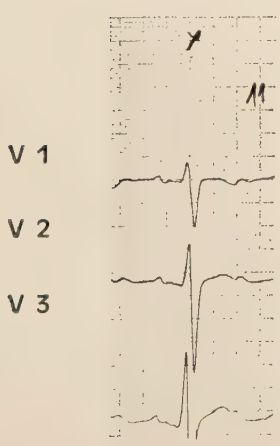


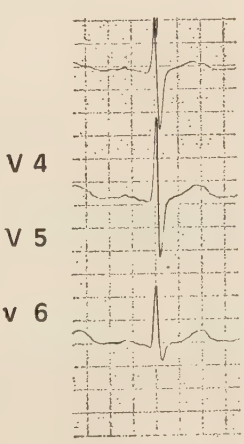
28 SEPTEMBRE 1969





5 MAI 1970





Trois E C G en cours d'évolution

COAGULATION ET TRANSPLANTATION

Il s'agit d'un des aspects les plus originaux de cette observation. En effet, la coagulation et la transplantation semblent liées à plusieurs niveaux. Bien entendu, au cours de ce chapitre il sera fait appel à de nombreuses questions hypothétiques, mais il semble bien en tout cas que la pratique soit venue confirmer ces hypothèses sans pour autant les valider sur le plan formel.

Le problème de la coagulation au cours de la transplantation a été soigneusement contrôlé tout au long de l'évolution. On peut dire que les liens entre les deux interviennent à trois échelons :

— Dans la période post-opératoire immédiate ;
— Au cours des épisodes de rejet ;
— Durant la prévention au long cours de la réaction de rejet.

Pour ces deux dernières rubriques, il s'agit aussi bien de diagnostic que de thérapeutiqjue.

Nous diviserons cette étude en deux parties :

— une première partie un pe uthéorique où il sera fait état de quelques notions sur transplantation et thrombose et surtout coagulopathie de consommation et rejet.

— une deuxième partie où l'on verra : surveillance biologique du transplanté — thérapeutique par l'héparine.

ETUDE THEORIQUE

1. - GÉNÉRALITÉS

Les accidents thrombo-emboliques qui suivent les transplantations sont connus et représentent un risque vital important.

On peut difficilement chiffrer leur fréquence exacte. Signalons toutefois que Starzl rapporte 9 thrombo-phlébites sur ses 42 premières transplantations rénales, avec 6 embolies pulmonaires.

Starzl souligne également le risque majoré au cours des transplantations incompatibles dans le système Abo.

D'autre part, dans le cas d'une transplantation cardiaque il s'agit d'une intervention sous C.E.C. et les problèmes de coagulation sont fréquents dans cette sorte de chirurgie.

Il apparaît donc à l'évidence que dans le cas du cœur, les rapports coagulation-transplantation sont étroits tout au moins en ce qui concerne la période post-opératoire précoce.

Mais ses rapports ne se bornent pas à cette période et nous allons voir qu'au cours des épisodes de rejet, ils deviennent encore plus étroits.

2. - REJET ET COAGULOPATHIE DE CONSOMMATION

Il ne nous paraît pas inutile de rappeler quelques notions relatives à ces deux éléments.

A. - Coagulopathie de consommation ou coagulation intravasculaire disséminée (C.I.D)

Il s'agit d'un phénomène thrombo-hémorragique décrit sous le nom de « syndrome de défibrination » ou encore « coagulopathie de consommation » ou encore « coagulation intravasculaire disséminée » (C.I.D.) équivalant du phénomène de Sanarelli-Schwartzman.

Ce syndrome se traduit dans sa forme aiguë typique par un choc ou un syndrome hémorragique ou l'association des deux.

Ce choc est secondaire à une insuffisance de perfusion capillaire, il est dû à l'obstruction par micro-thrombose et au spasme surajouté des artérioles.

Si le malade passe ce stade, et celu-ci peut passer inaperçu s'il est localisé, d'autres manifestations vont se produire.

Ce sont des nécroses tissulaires, secondaires aux micro-infarctus ischémiques suivis parfois d'un syndrome hémorragique qui se présente comme une fibrinolyse avec thrombopénie.

La physiopathologie est connue dans les grandes lignes. Le phénomène évolue en 3 phases :

— Dans un premier temps : activation des facteurs de coagulation qui entraîne un état d'hyper-coagulabilité. Cette activation favorise la formation de micro-thromboses.

— Dans un deuxième temps : hypocoagulabilité par déficit

des facteurs de coagulation qui ont été utilisés au cours de la formation de microthromboses. C'est le stade de « coagulopathie de consommation » proprement dit.

— Dans un troisième temps : apparition d'une protéolyse, réaction de défense de l'organisme qui libère les microcirculations. Mais le phénomène réactionnel dépasse son but et un état de fibrinolyse aiguë apparaît.

Du point de vue anatomo-pathologique, l'élément essentiel est la micro-thrombose.

Il en existe différents types (Hardaway).

— Les t hrombi-plaquettaires, amas de plaquettes qui s'agglutinent au point de boucher les artérioles, pendant longtemps ce stade est réversible.

A un stade plus avancé, ces plaquettes éclatent en libérant des thromboplastines.
fugace. Il s'agit d'une phase d'hypercoagulabilité avec en particulier raccourcissement de la constante R au thrombélastogramme sur sang total.

— les autres thrombi- de globules rouges, de globules blancs, de fibrine ainsi que les thrombi- classiques.

Du point de vue biologique:

— au début le diagnostic est difficile, car la phase est

A cette phase, il existe déjà une thrombopénie.

— Au cours de la phase suivante de consommation, le cortège biologique est plus riche : déficit en facteurs II, V et VII, chute du complexe prothrombinique, thrombopénie, fibrinopénie, mise en évidence de produit de dégradation du fibrinogène. La thrombopénie est d'un grand intérêt. Elle est constante et on peut constater parfois une agglutination spontanée au microscope.

— au cours du stade final de fibrinolyse aiguë, seule la thrombopénie peut orienter vers le diagnostic de C.I.D. évolué.

— ce syndrome de C.I.D. peut se rencontrer sous d'autres formes, en particulier une forme chronique caractérisée par un déficit global ou dissocié de différents facteurs de la coagulation. Ce déficit s'accompagne souvent d'une hyper-coagulabilité chronométrique (raccourcissement de la constante r du thrombolastogramme).

— ce phénomène de C.I.D. peut apparaître dans différentes circonstances. Tout état pathologique qui s'accompagne de traumatisme tissulaire, de ralentissement circulatoire ou d'hyper-coagulabilité est susceptible d'entraîner une C.I.D.

De toutes façons, que la C.I.D. soit aiguë, subaiguë ou chronique, le seul traitement logique est l'héparine. Elle interrompt la formation de thrombine et remet les plaquettes en circulation, la réaction protéolytique s'arrête alors et le syndrome hémorragique s'éteint dès qu'une dose suffisante d'héparine a été donnée.

B. - **Le rejet**

La réaction de rejet d'homogreffe aboutit à la destruction d'un transplant qui présente avec le receveur des différences antigéniques.

Rappelons brièvement que l'on distingue :

— un arc afférent qui comprend le processus de reconnaissance et la réponse métabolique initiale à l'antigène étranger.

— un arc efférent qui comprend les réponses spécifiques à l'antigène, associées à diverses réactions non spécifiques déclenchées par d'autres anticorps ou par des phénomènes d'immunité cellulaire.

La clé de voute de cette réaction de rejet est le lymphocyte : destination de l'arc afférent et origine de l'arc efférent.

Nous nous intéresserons surtout à certains aspects du rejet, et notamment des aspects biologiques et microscopiques.

Le rejet suraigu. — Dans une des formes de rejet suraigu, le rejet est le fait d'anticorps pré-existants spécifiques. Leur réaction avec les antigènes de l'endothélium des vaisseaux de transplant active le complément, ce qui entraîne une agrégation intra-vasculaire de plaquettes et de polynucléaires. Lowenhaupt et Nathan ont bien montré le rôle des plaquettes dans le rejet de greffe de rein chez le chien sensibilisé et pour ces auteurs, les agrégats plaquettaires sont la première manifestation de rejet.

Le rejet aigu. — Tous les composants interviennent en même temps. Leur interaction entraîne œdème, infiltration cellulaire périvasculaire, rupture des endothéliales et thromboses intra-vasculaires.

De nombreuses biopsies ont retrouvé des thrombi dans les boucles glomérulaires.

En microscopie électronique, fibrine, plaquettes et polynucléaires sont présents dans les lumières vasculaires.

Le rôle de ces coagulations intra-vasculaires est souligné par Merril et Hume.

Pour Busch, les thromboses vasculaires sont le phénomène initial du rejet aigu classique.

Ces phénomènes de thromboses, mieux connus sur le rein, ont été notés également au niveau de transplants cardiaques.

Le rôle des plaquettes dans le rejet aigu classique a été souligné par Merril et Mowbray qui ont montré une accumulation de plaquettes dans le greffon avec diminution de leur taux dans le sang, ce taux remontant si le rejet est jugulé.

Mac Millan a amélioré dans cinq cas la fonction de transplants rénaux par héparinothérapie et attribué ce rôle à la dispersion plaquettaire de l'héparine.

C. - **Rejet et C.I.D. sont liés**

Le fait n'est pas douteux. Il suffit de considérer les quelques faits suivants :

— Au cours du rejet, nous l'avons vu, la traduction anatomique comporte entre autres une lésion thrombo-hémorragique le plus souvent localisée au niveau du transplant.

La lésion anatomo-pathologique caractéristique du phénomène de C.I.D. est la coexistence au niveau de certains parenchymes de micro-thromboses et d'hémorragies.

— Au cours du rejet, les thrombopénies sont très fréquentes. L'élément biologique le plus constant au cours d'une C.I.D. est une thrombopénie.

Cette relation C.I.D. - Rejet est-elle fortuite ?

Il semble que non. L'étude expérimentale et clinique montre au contraire que le phénomène de C.I.D. est pratiquement toujours présent au cours du rejet.

Il peut être localisé au greffon, comme le pensait Hardaway en 1966, et ne donne aucune traduction biologique.

Mais il peut aussi être généralisé avec micro-thromboses dans d'autres viscères ainsi que le rapportent certains comptes rendus d'autopsie. Dans le laboratoire de chirurgie expérimentale du Professeur Henry, il été constaté de semblables lésions chez le lapin.

Starzl rapporte un cas équivalent du phénomène de Sanarelli-Schwartzman après transplantation rénale. Bien d'autres observations décrivent, sans toujours le préciser, d'authentiques C.I.D. au cours de rejets.

La fréquence de l'association C.I.D. et rejet étant admise, il nous faut préciser quelques points :

— *Quelles sont les causes possibles de C.I.D. au cours du rejet ?*

Hardaway a montré que la C.I.D. pouvait survenir lorsqu'il y a traumatisme tissulaire avec libération de thromboplastines, lors d'anoxie, de stase, d'hyper-coagulation. Ces conditions sont souvent réunies au cours de la transplantation d'organe.

Busch, sur 26 C.I.D. observées, précise que la C.I.D. survient surtout après transplantation du rein de cadavre, c'est-à-dire de reins qui ont eu un temps d'anoxie prolongée.

Il y a donc plusieurs facteurs qui peuvent induire une C.I.D. chez le transplanté, et ceci aux différentes étapes de la vie.

— *La thrombopénie n'est pas constante au cours du rejet.*

Mais si la C.I.D. est localisée au greffon, il y a peu de chances pour les réqercussions générales soient sensibles et la thrombopénie nette.

De plus, si le rejet continue à évoluer, il ne s'agit plus de C.I.D. et les plaquettes, après une dépression, peuvent remonter spontanément.

En tout cas, cette thrombopénie doit être attaquée précocement à l'héparine, tant que le phénomène est réversible.

Plusieurs auteurs ont ainsi traité des rejets par l'héparine.

Stinson (1969) rapporte sur 4 rejets aigus après transplantation cardiaque 2 malades traités avec succès par l'héparine.

Clyne (1969), sur 7 rejets sévères de rein, note 5 augmentations significatives de la clearance dues à l'héparine.

Mac Millan (1968), sur 5 malades, pense que l'héparine augmente le fonctionnement rénal en dispersant les agrégats plaquettaires des capillaires glomérulaires.

SURVEILLANCE DU TRANSPLANTE ET CONDUITE THERAPEUTIQUE

1. - DANS LA PERIODE POST-OPÉRATOIRE IMMÉDIATE

Comme après toutes les C.E.C. dans le Centre Cantini, on surveille le temps de coagulation toutes les heures pendant les premières 48 heures. Quand celui-ci descend au-dessous de 10 minutes, une perfusion d'héparine est mise en route par une seringue autopulsée à débit variable.

Pour ce malade, la dose d'héparine nécessaire pour le rendre légèrement hypercoagulable a été la plus importante enregistrée depuis que la méthode est appliquée (plus de 200 malades).

C'est ainsi que le lendemain de l'intervention la dose nécessaire est de 200 mg d'héparine environ, deux jours après de 415 mg.

Si l'on considère que la dose d'héparine nécessaire pour rendre un malade légèrement hypo-coagulable est un reflet de la tendance thrombogène de celui-ci, on conçoit que celle-ci était très importante.

A partir du 4e jour post-opératoire, l'héparine est passée par voie sous-cutanée en trois injections par 24 heures, avec surveillance quotidienne du T.E.G. (thrombélastogramme), ce qui permet d'adopter la dose pour maintenir cet état d'hypo-coagulabilité légère.

2. - PAR LA SUITE

Il avait été décidé qu'au bout de quelques semaines, on stopperait l'héparine, comme on le fait pour toutes les interventions sous C.E.C. qui ne comportent pas d'indication classique d'anticoagulation au long cours. Il était également prévu de soumettre ce malade à des cures discontinues d'héparine.

Mais un événement important est survenu qui a amené à modifier toute la conduite de surveillance et de traitement.

En effet, alors que l'héparine venait d'être arrêtée, 10 jours auparavant, le 31 décembre 1968, surviennent des éléments nouveaux cliniques et biologiques qui font porter le diagnostic de rejet avec syndrome de C.I.D.

Du point de vue clinique : inappétance, asthénie, douleurs précordiales diffuses, épistaxis.

Biologiquement : Thrombopénie à 70.000 mm^3,

Taux de prothrombine à 80 % (il était jusqu'alors de 100 %),

Fibrinémie 4 g/l.

Le tracé T.E.G. sur sang total est typique d'une coagulopathie de consommation avec Emx/K à 2 (Emx/K est une dérivée du T.E.G. établie par Raby. C'est l'I.P.T. ou indice de potentiel thrombodynamique) et chute du R am.

Le traitement classique anti-rejet est renforcé et l'héparinothérapie reprise par voie veineuse. Sous l'effet de cette héparinothérapie, les plaquettes du malade remontent en 7 heures.

Dans la nuit, le débit d'héparine est accidentellement ralenti, et l'épitaxis reprend avec nouvelle chute des plaquettes à 75.000. Après réajustement du traitement héparinique, tout rentre dans l'ordre, et cet incident permet de constater que la remontée des plaquettes (140.000 éléments) est due à l'héparine et à elle seule.

Cet incident de rejet rapidement résolutif a modifié le schéma thérapeutique. Au bout de 48 heures de traitement, tout rentre dans l'ordre sur le plan clinique et biologique.

Il fut décidé, d'une part, d'administrer une héparinothérapie permanente par injection d'héparine sous-cutanée (pas plus gênante pour le malade que l'insulinothérapie pour un diabétique) et non une héparinothérapie discontinue, comme on pensait le faire au départ ;

d'autre part, de traiter les crises de rejet à l'héparine en plus du traitement classique.

Il est à souligner que depuis cette époque le malade reçoit quotidiennement de 250 à 300 mg d'héparine par jour et que l'héparinémie est à l'état de traces.

Donc cette héparine est toute consommée et le malade présente sans nul doute une tendance thrombogène permanente.

De là à penser que l'héparine jouerait un rôle de prévention du rejet chronique, il n'y a qu'un pas.

Depuis cette administration permanente d'héparine, le malade n'a présenté aucun rejet aigu.

3. - LA CONDUITE ADOPTÉ

a comporté :

A. - **La surveillance permanente** par des T.E.G. (*) bi ou trihebdomadaires selon le cas, ainsi que des numérations des plaquettes (voir tableau).

* Calciparine Laboratoire Choay.

* Les TEG sont pratiqués par le centre de transfusion sanguine (Dr Bondil, Dr Siccardi, Pr Ranque).

On peut observer qu'il a eu des modifications de ces courbes au moment des trois périodes de rejet ou tout au moins au cours des trois épisodes étiquetés comme tels.

On peut constater qu'il y a :

soit baisse de l'I.P.T., soit baisse du R am, soit des plaquettes, soit de plusieurs facteurs en même temps.

B. - **Le traitement** permanent par de l'héparine sous-cutanée en 2 à 3 injections par jour, ajusté aux besoins du malade selon le T.E.G. quand l'I.P.T. baisse, deux facteurs peuvent être invoqués :

— soit une héparinisation trop forte,
— soit une amorce de rejet.

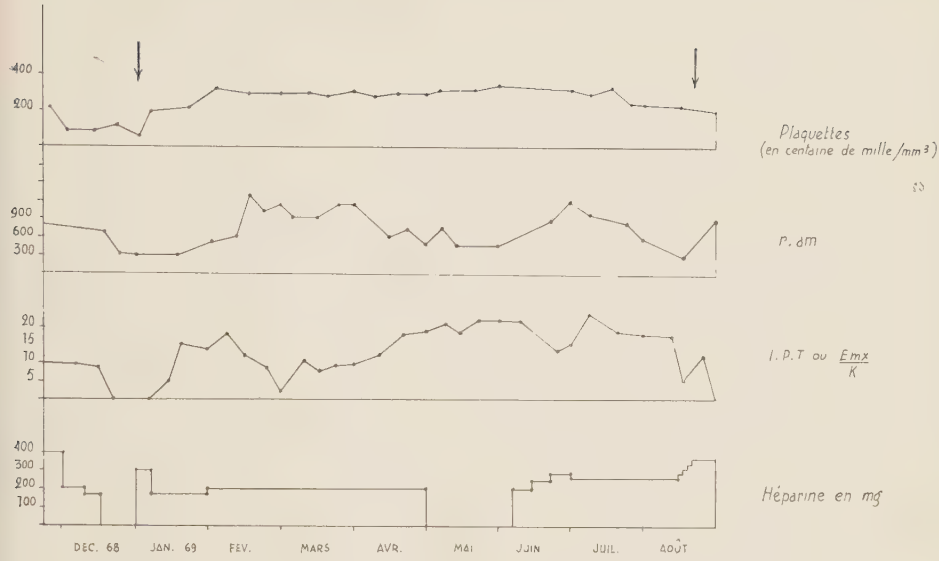
Pour les différencier, les autres facteurs jouent :

— dans le premier cas, on observe une augmentation du K et un R am stable ;

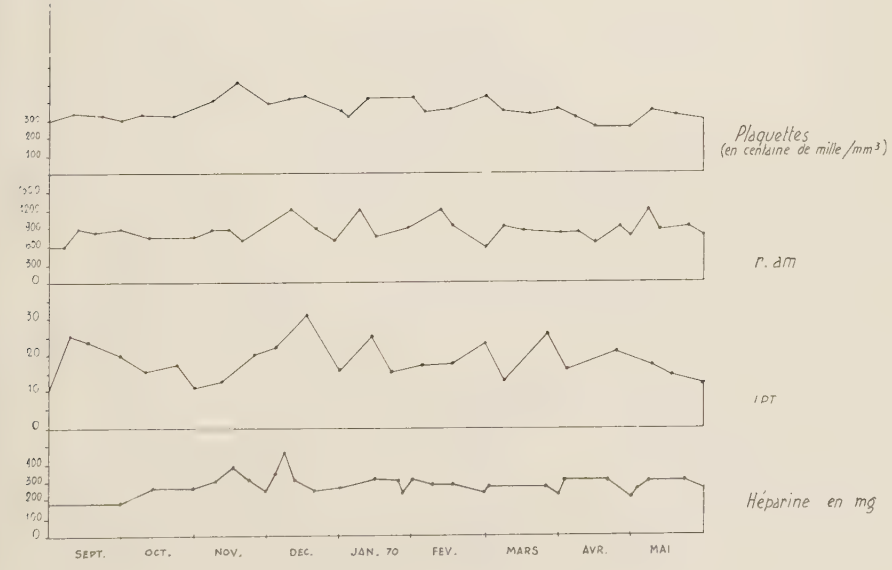
— dans le deuxième cas, on observe une augmentation du

— dans le deuxième, le R am baisse (plaquettes) et le K varie peu.

Cette modification du T.E.G. est alors considérée comme amorce de rejet, et le traitement héparinique est renforcé.



Surveillance de la coagulation et traitement à l'héparine pendant les 9 premiers mois.



Mêmes courbes pendant les 9 mois suivants.

D'autres signes, comme la diminution prolongée du nombre des plaquettes, l'agrégabilité spontanée des plaquettes sont également à ranger dans le même ordre d'idée et traités comme équivalents.

Avec cette technique de surveillance et de traitement, on remarque qu'aucun des cas où il y a eu rejet, les épisodes de rejet sont toujours restés rudimentaires sur le plan clinique et sur le plan des critères de surveillance classique.

S'il paraît évident que l'héparine a une place importante lors du traitement des rejets aigus (voir plus loin : les crises de rejet), il paraît logique de penser que l'héparine a une place non négligeable dans la prévention du rejet chronique.

Nous avons vu dans ce qui précède que ce malade a été traité et surveillé comme il est fait dans tous les centres où des transplantations cardiaques ont été réalisées.

Sur le plan de la surveillance, plusieurs éléments sont analysés : clinique, radiologie, électrocardiographie, biologie.

On peut s'étonner en tout cas de voir que la sortie du malade est intervenue au bout de trois mois et demi et que par la suite les contrôles n'ont eu lieu environ que deux fois par semaine. En effet, devant les espérances de survie hypothétiques, il avait été décidé de laisser la plus confortable possible la vie du malade.

Quant au traitement, il comporte : Corticothérapie, Azathioprine, Globuline anti-lymphocytaire.

Pour le premier médicament, les doses sont restées relativement peu importantes sans grand inconvénient. Faut-il l'association avec l'héparine qui a rendu possible cette posologie modérée ?

Il semble en effet que celle-ci ait sa place dans l'arsenal thérapeutique des crises de rejet aussi bien que dans le traitement au long cours.

LES COMPLICATIONS

Au cours des 18 premiers mois de survie, nous l'avons vu plus haut, le malade a eu une vie confortable, son transplant cardiaque assurant un fonctionnement tout à fait normal, puisqu'il a pu reprendre une activité importante.

Cependant, cette survie a été émaillée de quelques complications :

— Des crises de rejet, c'est normal, aucun transplanté ou presque n'y échappe. Nous verrons pourtant qu'elles sont restées sans lendemain.

— Une ostéoporose cortisonique s'est progressivement développée, nous avons tenté de l'analyser.

— Enfin, tout à fait à part, une complication qui ne semble avoir aucun rapport avec la transplantation ou son conditionnement : il s'agit d'un syndrome chirurgical abdominal qui se révèle être une pancréatite sub-aiguë. La cortisone et l'héparine que reçoit le malade semblent l'avoir rendu fruste.

LES CRISES DE REJET

En matière de crises de rejet, il convient d'être extrêmement prudent. Bien souvent la séméiologie est extrêmement fruste et le renforcement du traitement amène rapidement la guérison. On peut alors se demander s'il s'agissait vraiment d'un rejet au début.

Dans l'observation que nous rapportons, un seul épisode peut vraiment être considéré comme un rejet aigu, et nous verrons que traité précocement, il a été vite jugulé.

Nous inclurons également divers épisodes qui ont été interprétés comme de possibles rejets au début. S'ils n'en étaient pas, ils ont en tout cas bien réagi au traitement.

1. - LE 6e JOUR POST-OPÉRATOIRE

On observe :

— une augmentation rapide du volume du cœur,

— un microvoltage des QRS,

— des modifications de la repolarisation : inversion de T sur tout le précordium.

S'agit-il d'un rejet ou d'un banal syndrome post-péricardotomie ?

Cet incident a été considéré comme une amorce de rejet et traité par une intensification des doses de corticoïdes et d'Azathioprine.

Le retour à la normale de l'image radiologique se fait en une semaine, celui de l'électrocardiogramme est plus lent (voir chapitre surveillance électrocardiogramme).

2. - UN MOIS APRÈS L'INTERVENTION

soit le 31 décembre 1969, survient un accident qui, lui, peut être interprété comme un authentique épisode de rejet.

— En effet, alors que, depuis 10 jours, l'héparinothérapie a été arrêtée, les faits suivants se produisent :

- asthénie, inappétence, inquiétude, douleurs thoraciques diffuses.

Un épistaxis important apparaît.

Du point de vue biologique, on observe :

1° Thrombopénie à 70.000/mm³.

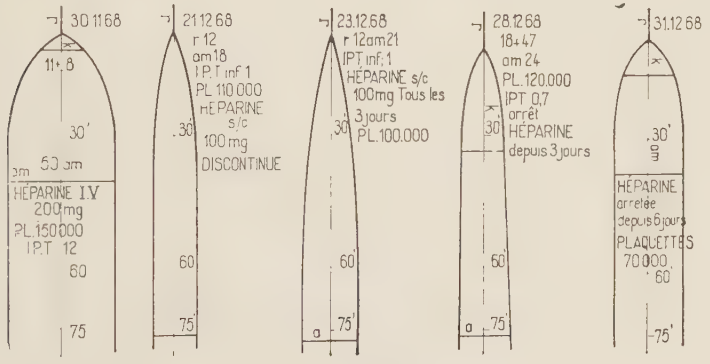
2° Taux de prothrombine à 80 % (jusqu'alors il était à 100 %).

3° Fibrinémie 4 g/l.

4° T.E.G. avec Emx/K (I.P.T.) à 2.

Sur l'électrocardiogramme, l'amplitude de QRS diminue en D2.

(La question se pose alors de savoir s'il s'agit d'une toxicité de la globuline anti-lymphocytaire avec thrombopénie et épistaxis.)



Depuis le 21 Décembre 1968, le tracé thrombodynamographique était caractéristique d'une C. I. D. ; il n'y avait alors aucun signe clinique de rejet. Ceux-ci n'apparaîtront que dix jours plus tard.

En revoyant les T.E.G. qui précèdent, on remarque alors que depuis le 21 décembre 1968, où l'héparine était encore

administrée de façon discontinue, le tracé évoque fortement la possibilité d'une coagulation intra-vasculaire disséminée (C.I.D.).

En effet, à ce moment (tracés du 21, 23 et 28 décembre) l'I.P.T. est très bas, le r AM est effondré, la constante K est raccourcie et le nombre des plaquettes commence à baisser (100.000).

On pense alors qu'il y avait un début de C.I.D. et que le syndrome du 31 décembre est un rejet associé à une C.I.D.

Il est donc décidé :

1) de renforcer le traitement classique :
   - reprise de la prednisone à 100 mg,
   - dose de G.A.L. doublée.
2) d'instaurer une héparinothérapie intra-veineuse continue avec surveillance horaire des plaquettes.

Celles-ci remontent en 7 heures à 140.000. Pendant la nuit, une diminution accidentelle du rythme de l'héparine fait rechuter les plaquettes à 75.000 et reprendre l'épistaxie. Après réajustement de la dose, elles remontent.

Au bout de 48 heures, alors que tout est rentré dans l'ordre, on repasse à l'héparinothérapie par voie sous-cutanée.

Comme on l'a vu précédemment, cet épisode a été étiqueté rejet + C.I.D. et a fait modifier la surveillance et l'attitude thérapeutique.

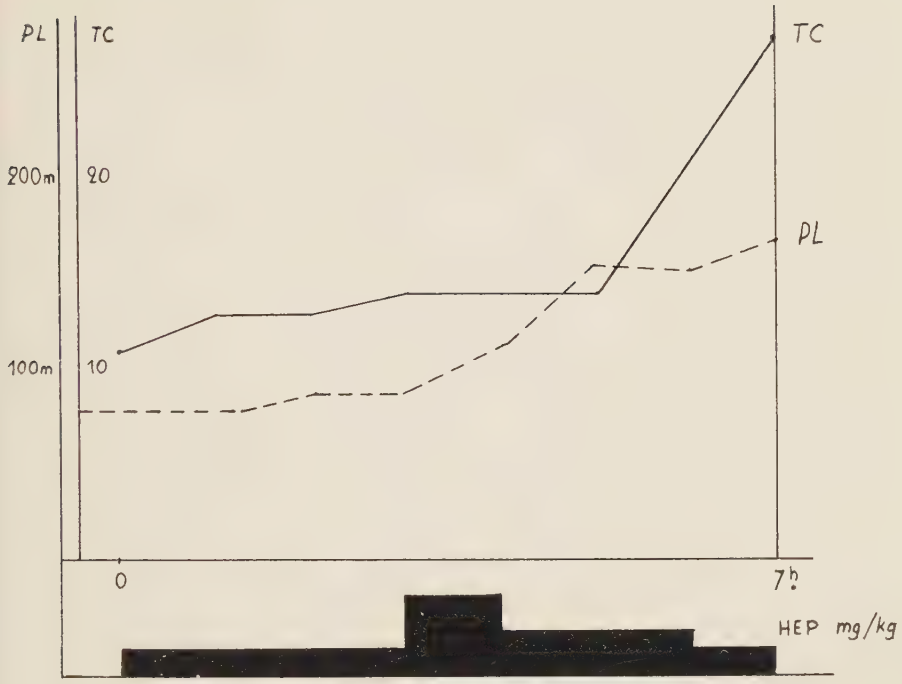
A deux autres reprises, ultérieurement se sont produits des phénomènes qui ont été interprétés comme des débuts de rejet. Rappelons qu'à cette époque le malade est traité à l'héparine continue et surveillé régulièrement sur le plan coagulation.

Cette thérapeutique explique-t-elle que ces « rejets » soient restés rudimentaires ?

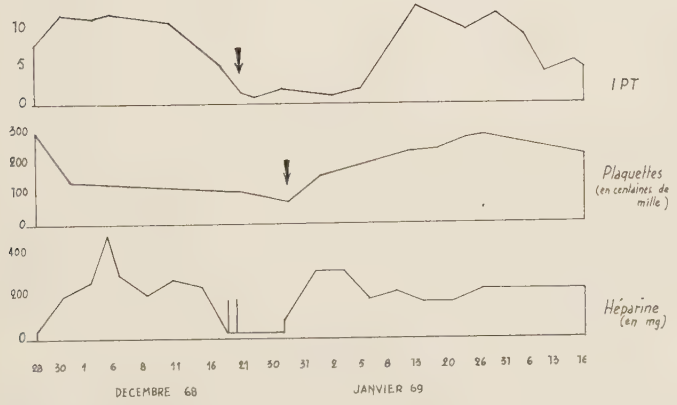
3. - AU MOIS DE MAI 1969

Le traitement à l'héparine est arrêté pendant un mois en raison de l'ostéoporose rachidienne, l'héparine étant invoquée comme partiellement responsable de cet état de choses.

On observe alors une chute modérée du r-am et surtout une diminution régulière de l'indice de Barnard qui reste bas durant tout le mois de mai et le début du mois de juin 1969.



Sous héparine remontée des plaquettes de 70 000 à 150 000



L'arrêt de l'héparine entraîne une baisse de l'I.P.T et des plaquettes.

Il n'existe aucun signe fonctionnel.

Parallèlement, au début du mois de juin, l'Azathioprine a dû être stoppée à cause d'une leucopénie.

Il est alors décidé de considérer ces phénomènes comme une amorce de rejet.

Le traitement comporte :

1) Reprise de la G.A.L. à 15 ml par jour pendant deux jours, puis à 10 ml (voir plus haut).
2) Renforcement de la corticothérapie.
   - Prednison 200 mg pendant 48 h puis 100 mg.
3) Reprise de l'héparine à 200 mg.

L'indice de Barnard remonte alors en 10 jours ainsi que le r-am.

Au bout de 3 semaines, la G.A.L. est alors interrompue, la corticothérapie est continuée à la dose de « croisière », et il est décidé de ne plus arrêter l'héparine.

La encore, il est difficile d'affirmer qu'il s'agit réellement d'un rejet au début.

4. - LE 16 AOUT

se produit un syndrome purement biologique.

- chute de l'I.P.T.,
- chute du r.am,
- au T.E.G. : hyper-rétractibilité du caillot,
- agrégabilité spontanée des plaquettes (signe interprété par Mowbray comme traduisant *in vivo* l'agrégat des plaquettes dans le greffon).

Cette fois-ci, il s'agit d'une C.I.D. au début. L'Azathioprine est reprise à 200 mg/par jour. L'héparine est renforcée et tout rentre dan sl'ordre.

Peut-on admettre que l'évolution se serait faite vers un rejet classique ?

EN CONCLUSION

On peut dire que M. V... a présenté une crise de rejet aigu (31 décembre) et des phénomènes qu'on a décidé de considérer et de traiter comme des ébauches de rejet.

Si, en 18 mois, ce malade n'a présenté qu'une vraie crise de rejet, il semble bien que l'héparinothérapie ne soit pas étrangère à la chose

Il faut remarquer que tous les épisodes appelés rejets ne présentent, en vérité, aucun signe classique de rejet. On peut justifier cette attitude en admettant qu'attendre les manifestations patentes, c'est déjà laisser se détériorer le transplant, et que traiter avant de les voir apparaître c'est se prémunir contre l'irréversible.

LE SYNDROME ABDOMINAL CHIRURGICAL

Cet épisode semble être « entre parenthèses », sans lien aucun avec la transplantation ou le traitement qui s'ensuit. Il va cependant poser un problème difficile d'indication opératoire.

Le 1er septembre, au repas de midi, M. V... absorbe une grande quantité de moules.

Dans la soirée, apparition de vomissements incessants, de douleur abdominale ; il existe par ailleurs une fébricule à 37° 8.

Il n'y a pas de diarrhée.
L'examen montre alors :

Un abdomen empâté, douloureux, avec une discrète défense. Pas de sonorité pré-hépatique.

Le toucher rectal est normal.
A la radio : pas de croissant gazeux,

pas de niveau liquide.

Le traitement comporte : glace sur le ventre,

anti-spasmodique,

aspiration gastrique.

Le 29 septembre 1969 : persistance des douleurs, persistance de l'empâtement douloureux médian.

Plusieurs éventualités diagnostiques étaient à envisager :

— intolérance digestive aux coquillages ?

— syndrome chirurgical ? Dans ce cas, le tableau assez bâtard ne permettait pas de conclure avec précision.

Le lendemain, devant la persistance des signes abdominaux, il est décidé d'opérer le malade pour les raisons suivantes :

- laisser un abdomen douteux sous corticoïdes semble dangereux et les arrêter aurait peut-être entraîné un rejet ;
- chez un malade sous traitement immuno-dépresseur, laisser une éventuelle perforation d'organe ou une péritonite camouflée par la corticothérapie représente un grand risque d'infection mortelle.

L'indication opératoire a donc été portée surtout pour être sûr de ne pas laisser passer une affection vraiment chirurgicale et pour se rassurer sur la possibilité de poursuivre le traitement immuno-dépresseur.

Protocole opératoire

(Professeur Henry ; anesthésie Docteur Serra).

Médiane sus-ombilicale. Exploration (estomac, duodénum, rate, foie, intestin, appendice) normale.

Ouverture de l'arrière-cavité des épiploons : pancréas un peu œdématié.

Xylocaïne locale.

Fermeture sans drainage au catgut.

Les suites ont été très simples, et la guérison rapide. Bien entendu le traitement immuno-dépresseur a été continué.

Rétrospectivement, il semble que l'on puisse penser à une pancréatite fruste ou tout au moins rendue fruste par le traitement que le malade recevait : corticoïdes et héparine (et l'on sait depuis quelques temps qu'on incrimine beaucoup le syndrome de C.I.D. au cours de la pancréatite aiguë, puisque de nombreuses écoles traitent les pancréatites aiguës à l'héparine).

Cet épisode sans lendemain a permis au moins de montrer que le transplanté pouvait subir sans dommage une intervention chirurgicale.

L'OSTEOPOROSE

Parmi les nombreuses complications possibles du traitement ,il en est une à laquelle n'échappe pas le malade qui nous occupe, c'est l'ostéoporose et il est important de noter que c'est la seule complication de la corticothérapie dont il soit victime.

Cette affection de physiopathologie complexe a une traduction clinique assez accentuée, qui semble s'améliorer depuis que la thérapeutique a été mieux appropriée. Elle a eu, nous le verrons une traduction radiologique rapide et qui, dans l'ensemble, s'aggrave progressivement.

PHYSIOPATHOLOGIE

La déminéralisation des transplantés est un phénomène assez courant. Elle est due à plusieurs facteurs.

La corticothérapie

C'est la thérapeutique qui est le principal agent de la déminéralisation.

Elle agit à trois niveaux :

Calcium : blocage de l'absorption intestinale du calcium, diminution de la fixation du calcium sur l'os, peut-être augmentation de l'ostéolyse et augmentation de la calciurie.

Phosphore : bilans négatifs avec augmentation du phosphore urinaire et trouble au niveau de l'absorption intestinale.

Tissus osseux : diminution de l'anabolisme protidique en général, en particulier diminution de la synthèse des mucopolysaccharides.

L'héparine

Classiquement, l'héparine a un certain rôle sur la décalcification. Mais les données sont compliquées par le fait que l'héparine a un rôle antagoniste de la cortisone sur cette même décalcification, à tel point que certains auteurs ont proposé l'héparinothérapie comme traitement de l'ostéoporose cortisonique !

Pendant le mois de mai 1969, l'héparine invoquée comme agent de déminéralisation a été arrêtée pendant quelques semaines. Les douleurs n'ont pas été améliorées et il s'en est suivi un épisode de rejet qui a fait reprendre ce traitement.

Les autres immunodépresseurs

ont peut-être un rôle sur cette ostéoporose. En tout cas, ce rôle est hypothétique.

Il s'agit donc essentiellement d'une ostéoporose cortisonique, et malheureusement il n'est pas possible d'arrêter ce médicament. Il est cependant possible de lutter assez efficacement contre ces manifestations, nous allons le voir.

L'ÉVOLUTION

L'évolution clinique et biologique est indissociable de l'évolution thérapeutique, c'est pourquoi nous mêlerons ces trois rubriques.

Le début

des manifestations douloureuses remonte au mois de mars 1969, soit quatre mois après la transplantation. A cette époque, il s'agit de lombalgies importantes, mais pendant longtemps ces lombalgies vont rester mécaniques, c'est-à-dire provoquées par les efforts et à maximum vespéral.

Vers le mois de juin 1969

un bilan calcique est pratiqué qui montre un déficit important : (— 395), voir tableau. La thérapeutique alors instaurée est la suivante :

— perfusions calciques : 2 à 3 fois par semaine ;

— anabolisants protidiques : en injection et en comprimés ;

— vitamine D.

Malgré ce traitement

l'affection s'aggrave nettement sur le plan clinique jusqu'à devenir invalidante.

Devant l'échec de cette thérapeutique, le malade est mis à la thyrocalcitonine sans succès clinique, avec augmentation de la calciurie.

Les rachialgies sont dorsales et lombaires, elles sont permanentes, entraînant une impotence fonctionnelle grave, car seule la position allongée est indolore, et le malade ne peut marcher qu'avec deux cannes et à petits pas, malgré les massages.

A cette époque (novembre 1969)

Un bilan plus complet est pratiqué. Il comporte (Laboratoire du Professeur Recordier) :

1° une exploration statique :

- calcémie ..... 101 mg/l
- phosphorémie ..... 36 mg/l
- phosphaturie ..... 2.600 mg/24 h
- calciurie moyenne ..... 150 mg/24 h
- hydroxyprolinurie ..... 37 mg/24 h (1)
- phosphatases : acides, 1,6 unités Plummel
  alcalines, 2,6 unités Bodansky

2° des bilans :

- Bilan calcique très positif + 222 (voir tableau)
- Bilan phosphoré très négatif — 650
- Bilan du Magnésium positif + 83

3° une exploration dynamique.

Les divers éléments de charge calcique (hypercalciurie provoquée par voie veineuse et test à la vitamine D) sont de type malacique, ce qui est assez fréquent dans les ostéoporoses cortisoniques.

L'existence d'un bilan phosphoré fortement négatif et l'augmentation de la calciurie sous l'effet de la thyrocalcitonine entraîne la mise en route d'un traitement au phosphore (1 g à 1,5 g par jour).

Sous l'effet de ce traitement

on observe que les manifestations cliniques s'amendent nettement.

1° *Cliniquement :*

Les douleurs diffuses du rachis disparaissent progressivement et la marche est reprise sans cannes.

Episodiquement, surviennent des douleurs localisées de type mécanique à l'occasion d'un nouveau tassement ou d'une compression radiculaire.

Ces douleurs réagissent bien à la vitaminothérapie B et aux massages.

(1) l'hydroxyprolinurie serait un reflet du métabolisme du collagène donc du métabolisme osseux. Le chiffre en question est normal étant donné l'âge du malade.

2° *Biologie :*

Cette amélioration va de pair avec une diminution de l"épargne calcique qui reste cependant positive (+ 22), alors que le bilan phosphoré reste négatif.

Par la suite

Pendant le mois de février-mars 1970, le traitement fait alterner calcium et phosphore à raison de 3 jours par semaine :

— calcium ..... 1,5 g/jour

— phosphore ..... 1,5 g/jour

A l'heure actuelle

Soit au mois de mai 1970 :

— du point de vue clinique, on observe la disparition des rachialgies diffuses et la présence épisodique de douleurs localisées de type mécanique ;

— du point de vue biologique, on note que la calciurie est est normale :

- 70 mg/24 h environ les jours de traitement au phosphore.
- 100 mg/24 h environ les jours de calcium.

	Ca fécal	Ca urinaire	Ca ingéré	Bilan
Juin 1969	640	115	360	— 395
Novembre 1969 ..	562	91	875	+ 222
Janvier 1970.....	580	148	750	+ 22

BILAN CALCIQUE (en mg/24 h)

Il faut ajouter

que parallèlement un métabolisme intéressant a également été suivi, c'est celui du magnésium.

En effet, le traitement au calcium et surtout le traitement au phosphore entraîne une carence en magnésium surtout par inhibition de l'absorption intestinale. D'autre part, une hypomagnésie existe parfois déjà dans les ostéoporoses.

En novembre 1969, le bilan du magnésium est positif : + 83 mg/jour.

En janvier 1970, soit après deux mois de traitement au phosphore, le bilan a diminué : + 34 mg/jour.

Parallèlement, le magnésium sérique a baissé et atteint 16 mg/litre (normale 10 à 25).

Malgré cette diminution, les seuls signes cliniques de déficit en magnésium sont les crampes musculaires modérées et épisodiques (on sait que les manifestations peuvent aller jusqu'à la spasmophilie).

Le problème était posé d'une thérapeutique au magnésium. (Rappelons que le magnésium jouerait un rôle dans les défenses de l'organisme et particulièrement contre l'infection.)

Il a été décidé de ne pas lui en donner en raison de la discrétion des manifestations cliniques, mais surtout en raison de l'ignorance où l'on est de ses dangers quand il est associé à une thérapeutique immuno-dépressive.

LES SIGNES RADIOLOGIQUES

Contrairment aux manifestations cliniques, l'évolution radiologique ne s'améliore pas grâce au traitement, sauf sur certains détails, nous le verrons.

C'est surtout sur des radiographies du rachis dorso-lombaire de profil qu'on peut apprécier cette évolution et notamment en calculant l'index vertébral de Nordin :

Si l'on considère une vertèbre vue de profil, la plus petite hauteur a et la plus grande b, l'index vertébral de Nordin est le rapport a/b exprimé en poucentage, et il mesure bien le signe d'ostéoporose, à savoir la biconcavité des plateaux vertébraux.

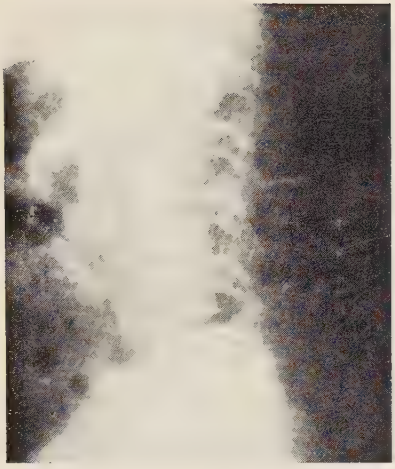
Nous avons calculé l'index de Nordin sur les vertèbres lombaires prises individuellement et fait également un index moyen du rachis lombaire qui reflète peut-être mieux la décalcification globale.

La trame osseuse

a Au début du mois d'avril 1969, il existe déjà une très discrète augmentation de la trasparence osseuse.

Celle-ci s'aggrave et en mai 1969, elle est très nette.

A partir du mois de juillet, la déminéralisation est telle qu'on ne pourra plus observer d'évolution.



Rachid lombaire au début

et après 18 mois

Modifications morphologiques

Au tout début, il n'y a pas de modifications.

En mai 1969, on note un tassement du plateau supérieur de L_1 et L_4 (cliché n °1).

Au mois de juillet 1969, on observe déjà un aspect biconcave très marqué sur L_1 et L_4 et plus discret sur les autres vertèbres lombaires.

Au niveau du rachis dorsal, divers aspects cunéiformes.

En août 1969, pas de modification notable, hormis une augmentation de l'aspect biconcave de L_5.

Cet aspect s'aggrave en octobre.

A cette époque, on note aussi l'augmentation de la cyphose en relation avec un aspect cunéiforme plus prononcé des vertèbres dorsales.

A l'heure actuelle : (cliché n° 2).

Au niveau du rachis dorsal : tassement important de plusieurs vertèbres avec cyphose modérée.

Au niveau du rachis lombaire : toutes les vertèbres ont un aspect biconcave, à l'exception de L_1 où le tassement prédomine sur le plateau supérieur.

La déminéralisation est restée très importante mais sans aggravation.

Quelques chiffres permettront mieux de se rendre compte de l'évolution. On a représenté sur ce tableau l'index de Nordin rapporté à tout le rachis lombaire et d'autre part l'évolution d'"une vertèbre, L_5, prise pour type.

Mois	Rachis lombaire	L_5
Avril 1969	82 %	85 %
Mai 1969	72 %	82 %
Juillet 1969	70 %	
Août 1969	70 %	83 %
Septembre 1969	65 %	66 %
Octobre 1969	63,5 %	61 %
Novembre 1969	63,5 %	61 %
Décembre 1969	63,5 %	62 %
Janvier 1970	57 %	56 %
Mars 1970	51 %	55 %

On voit donc aisément l'aggravation progressive.

Il est cependant à remarquer que l'index de Nordin au niveau du fémur s'est amélioré (celui-ci représente le pourcentage des sommes des corticales rapporté à la largeur du fût diaphysaire).

Prise en deux points identiques, il est de 31 % en novembre 1969 et de 43 % à l'heure actuelle.

On s'étonnera peut-être de la place accordée à ce problème, mais il faut noter qu'en dehors de ces manifestations véritablement invalidantes à certains moments, le bien-être du malade est total, sa transplantation ayant donné un résultat fonctionnel remarquable. En tout cas, c'est la seule chose dont le malade se plaigne depuis son opération, si l'on excepte les quelques manifestations aiguës qui sont survenues en cours d'évolution.

Un autre aspect du problème est celui du devenir de cette ostéoporose. Malgré l'évolution clinique favorable sous la thérapeutique, l'évolution radiologique paraît s'aggraver en permanence, et il est difficile d'être optimiste à cet égard.

Il nous paraît en tout cas important dans toutes les transplantations de s'attaquer à cette ostéoporose aussi bien en ce qui concerne la biologie qu'en ce qui concerne la thérapeutique.

Si l'on excepte ces complications et les courtes hospitalisations qu'elles ont entraîné, la vie du malade est confortable, elle est active dans tous les domaines : il a pu reprendre une vie familiale active, pratiquer la natation, voyager, il a même envisagé de recommencer son travail et seules les douleurs lombaires l'en ont empêché à cette époque.

Mais depuis environ huit mois, le malade n'a eu aucun épisode de rejet et depuis six mois, les douleurs lombaires se sont nettement estompées.

Nous avons déjà vu que la fonction cardiaque objective était satisfaisante un mois et demi après l'intervention.

A l'heure actuelle, le malade ne présente aucun signe fonctionnel, de la lignée cardio-vasculaire, sa tolérance à l'effort est parfaite. A l'examen, les bruits du cœur sont normaux, la T.A. est de 13-8°.

L'électrocardiogramme est normal avec axe à 60, rythme sinusal rapide à 110, aucun trouble de la conduction ni de la repolarisation.

La radiographie montre que le cœur n'a pas augmenté de volume.

Le phonomécanogramme pratiqué récemment est normal.

L'avenir dira s'il convient d'être optimiste.

En tout cas, d'ores et déjà, il s'agit de la plus longue survie européenne et quand ce travail sera sous presse, la survie aura atteint 19 mois.

CONCLUSIONS

Nous venons d'analyser l'observation d'une transplantation cardiaque chez l'homme suivie pendant 18 mois.

Le receveur est un homme de 48 ans, arrivé au dernier stade d'une cardiopathie ischémique.

Victime d'un infarctus du myocarde à l'âge de 24 ans, il est adressé à la Clinique Cantini pour une défaillance cardiaque progressive.

Il s'avère être porteur d'un volumineux anévrisme calcifié du ventricule gauche.

Alors qu'il est en cours d'exploration, il présente un arrêt circulatoire prolongé, qui est récupéré mais qui laisse des troubles du rythme importants.

Tous les critères d'une indication de transplantation cardiaque étant réunis, cette intervention est proposée au malade qui accepte avec enthousiasme.

Le donneur est un homme de 21 ans, victime d'une plaie cranio-cérébrale, chez qui l'on trouve un éclatement du lobe temporal droit. Malgré les soins qui lui sont administrés, son état neurologique se dégrade rapidement et l'électrocardiogramme devient plat. La famille accepte l'idée d'une transplantation. Les groupages tissulaires sont faits et montrent une comptabilité acceptable.

L'intervention est réalisée le 28 novembre 1968. Elle se fait sous circulation extra-corporelle, le greffon étant perfusé par une technique originale.

La technique opératoire employée est la technique de Barnard : les oreillettes du receveur sont conservées.

Cette intervention ne donne lieu à aucune surprise.

Les suites opératoires sont très troublées : apparition d'un coma et de troubles urinaires importants où alternent la polyurie et la surcharge liquidienne. De surcroît, un problème circulatoire d'adaptation du rythme du transplant aux besoins de l'organisme où il est maintenant branché se pose pendant quelque temps. Tous ces troubles régressent au bout de quatre jours. Par la suite, la convalescence se poursuit sans trop de heurts.

L'intervention et les suites se sont déroulées dans des dans des conditions de stérilité strictes, avec pourtant des moyens limités.

La surveillance bactériologique est soigneuse. Quelques germes sont isolés et combattus avec succès.

Parallèlement, le conditionnement du receveur a commencé dès avant l'intervention.

Le traitement immuno-dépresseur comporte les trois médimations classiques : corticothérapie, azathioprine, globuline antilymphocytaire. La surveillance des signes éventuels de toxicité du traitement et le dépistage des signes précoces de rejet sont simultanés. La surveillance est clinique, radiologique, électrocardiographique, biologique.

D'autre part, et ceci est assez particulier à cette observation, la coagulation du malade est étudiée de très près et le transplanté reçoit de l'héparine en permanence. Celle-ci est apparue comme ayant un rôle non négligeable dans la prévention du rejet et dans son traitement.

Au cours des 18 mois de survie que nous étudions, plusieurs complications sont survenues.

Des crises de rejets, dont seule la première a semblé être nette ; l'héparine semble avoir grandement participé à la guérison de cet épisode.

Les trois autres rejets sont restés très frustes, mais ils ont été considérés comme des rejets et traités comme tels.

Un syndrome abdominal ayant entraîné une intervention chirurgicale. *A posteriori* on peut penser qu'il s'agissait d'une pancréatite subaiguë.

Une ostéoporose cortisonique importante avec aggravation radiologique permanente a vu ses manifestations douloureuses s'estomper nettement avec la thérapeutique au phosphore.

Si l'"on excepte ces complications, la survie du malade est très confortable et il a repris une activité importante dans tous les domaines, puisqu'il a même envisagé de reprendre son travail.

158 transplantations cardiaques ont été réalisées dans le monde. A l'heure actuelle, il y a 21 survivants dont 7 de plus de 18 mois.

Cette observation représente la plus longue survie en Europe et à l'heure o ùnous mettons sous presse, il y a 19 mois que le malade a été opéré.

Au cours de ce travail, nous avons volontairement écarté les questions d'ordre général : modalités techniques, indication, problèmes moraux, justification de la greffe cardiaque.

Après l'engouement exceptionnel du début, certains faits que nous ne pouvons passer sous silence contribuent à établir la position actuelle de la transplantation cardiaque.

La transplantation cardiaque n'a que deux ans.

Les deux premières années de transplantation rénale, la mortalité était au moins aussi lourde, ainsi qu'étaient réduites les espérances de vie.

La transplantation cardiaque n'est qu'une intervention palliative. Que dire de l'espérance de vie après gastro-entérostomie pour cancer de l'estomac ou transplant colique pour cancer de l'œsophage ?

La transplantation cardiaque s'adresse à des malades perdus à très brève échéance, et bien que le mot soit dur, il faut bien admettre que c'est une expérimentation humaine nécessaire.

Nous pensons donc qu'il est justifié de continuer si l'on bénéficie de conditions immunologiques particulièrement favorables, car ainsi que l'a dit Saint-Exupéry : « Victoire, défaite, ces mots n'ont aucun sens... seul compte l'événement en marche. »

Lu et approuvé
LE PRESIDENT DE LA THÈSE
Professeur MATTEI

Lu et approuvé
LE DOYEN
Professeur GASTAUD

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

BIBLIOGRAPHIE

ACAR J.-F. — Problèmes bactériologiques posés par trois transplantations cardiaques. — *Arch. Mal. Cœur Vaiss.*, 1969, 62, n° 6, 777-9.

BIGELOW W.-G., WILSON D.R., BAKER C.-B. — Heart transplantation - University of Torronto. — *Laval Médical,* 1970, 41, n° 2, 170-3.

BECK W., BARNARD C., SCHIRE V. — Heart rate after cardiac transplantation. — *Circulation,* 1969, 40, n° 4, 437-45.

BARNARD C.-N. — A new approach to the treatment of rejection : experience with the third human heart transplantation performed in Cape Town. — *Progress C.V. diseases,* 1969, 12, n° 2, 201-11.

BARNARD C.-N. — Experience at Cape Town with human heart transplantation. — *Laval Médical,* 1970, 41, n° 2, 119-24.

BARNARD C.-N. — Heart transplantation : an experimental review and preliminary report. — *S.A. Medical Journal,* 1967, 41, 1.260-1.261.

BARNARD C.-N. — Human cardiac transplantation. An evaluation of the first two operations performed at the Groote Schuur Hospital, Cape Town. — *Ann. J. Cardiol.* 1968, 22, 584.

BARNARD C.-N. — What we have learned about heart transplantation. — *J.T.S.* 1968, 54, 487.

BARNARD C.-N. — Human heart transplantation. The diagnosis of rejection. — *Ann. J. Cardiol.*, 1968, 22, 811.

DE BAKEY M.-E. et col. — Human heart transplantation : clinical experience. — *J.T.S.*, 1969, 58, n° 3, 303-17.

DE BAKEY M.-E. — Human heart transplantation. — *J.T.S.*, 1968, n° 55, 447-51.

BAILLE X., M^lle^ BLANC T., MONTIES J.-R., GOUDARD A., HENRY E. — La place de l'héparine dans le traitement du rejet d'homogreffe. — *Marseille Médical,* 1970, n° 2, 1-15.

BUSCH G.-J., BRAUN, CARPENTER C.-B. et col. — Intravascular coagulation in human renal allograft rejection. — *Transplantation Proceeding,* 1969, 1, 267-270.

CABROL C. — Human heart transplantation. — *Ann. J. Cardiol.*, 1968, 22, n° 6, 833-7.

COBLENCE B. — Modifications ECG consécutives à la transplantation du cœur. — *Arch. Mal. Cœur et Vaiss.*, 1969, 62, n° 6, 850-6.

COOLEY D.-A., BLOODWELL R.-D., HALLMAN G.-L. — Cardiac transplantation for advanced acquired heart disease. — *J.T.S.*, 1968, 9, 403.

COOLEY D.-A., HALLMAN G.-L., BLOODWELL R.-D., NORA J.-J., LEACHMAN R.-D. — Human heart transplantation. Experience with twelve cases. — *Ann. J. Cardiol.*, 1968, 22, n° 6, 804-10.

COOLEY D.-A., BLOODWELL R.-D., HALLMAN G.-L., NORA J.-J. — Transplantation of the human heart. Report of four cases. — *J.A.M.A.*, 1968, 205, 479.

COOLEY D.-A., BLOODWELL R.-D., HALLMAN G.-L. — Cardiac transplantation for avanced acquired heart disease. — *J. Cardio-Vasc. Surg.*, 1968, 9, 403.

Cooley D.-A., Hallman G.-L. — Result of heart transplantation. — *Laval Médical,* 1970, 41, n° 2, 130-3.

Conso J.-F. — *Thèse* Paris, 1969.

Dubost C., Cachera J.-P. — Un cas de greffe allogénique du cœur chez l'homme, compatible dans le système HLA et traitée par une globuline anti-lymphocytaire hétérologue. — *La Presse Médicale,* 1968, 76, 1.713.

Dubost C., Cachera J.-P. — Three cases of allogenic heart grafts in humans. — *Laval Médical,* 1970, 41, n° 2, 139-44.

Decourt L.-V., Zerbini E.-J. — Prevention of infection after cardiac transplantation. — *Laval Médical,* 1970, 41, n° 2, 285-8.

Dong E. — Human cardiac transplantation. Recept observations. — *N.Y. State J. Med.,* 1969, 69, 2.231-3.

Favaloro R.-G., Effler D.-B. — Heart transplantation. Report of a case. — *Cleveland Clin. Quart.,* 1969, 36, 67.

Friedberg C.-K. — Indications for cardiac transplantation. — *Laval Médical,* 1970, 41, n° 2, 174-7.

Friedberg C.-K. — Selection of recipients for cardiac transplantation. — *Progr. C.V. diseases,* 1969, 12, n° 2, 164-73.

Froment R. — Indications de la transplantation cardiaque. — *Arch. Mal. Cœur Vaiss.,* 1969, 62, n° 6, 857-61.

Grondin P., Lepage G. — Experience of the Montreal heart institute. — *Laval Médical,* 1970, 41, n° 2, 145-8.

Hallman G.-L., Cooley D.-A. — Operative technique for cardiac transplantation. — *Laval Médical,* 1970, 41, n° 2, 191-4.

Hardy J.-D. — The first heart transplant in man. Brief review with rates on a more recept case. — *Laval Médical,* 1970, 41, n° 2, 113-8.

Hardaway R.-M. — Syndrome of disseminated intravascular coagulation. — Springfield, 1966.

Hardy J.-D. — Heart transplantation in man. — *J.A.M.A.,* 1964, 188, 1.132-40.

Henry E., Monties J.-R., Baille Y., Goudard A., Jacquenoud P., Serra P. et col. — Transplantation cardiaque. A propos d'un cas. — *Marseille Médical,* 1969, n° 5, 403-11.

Henry E., Monties J.-R., Baille Y., Goudard A., Jacquenoud P., Serra P., Blanc T., Jouve A. — Transplantation cardiaque. A propos d'un cas. — *Arch. Mal. Cœur,* 1969, n° 6, 803.

Haller J.-D., Cerruti M.-M. — Heart transplantation in man ; compilation of cases. — *Am. J. Cardiol.,* 1968, 22, 840.

Jouve A. — Les transplantations cardiaques. — *Arch. Mal. Cœur Vaiss.,* 1969, 62, n° 6, 745-6.

Jouve A., Heuillet G., Jullien G. — Etude cardiographique d'un cas de transplantation cardiaque. — *Lyon Médit. Médic.,* 1969, n° 47, 31.

Khan D.-R. et col. — Transplantation of the human heart. — *Laval Médical,* 1970, 41, n° 2, 164-9.

KANTROWITZ A., HALLER J.-D. et col. — Transplantation of the heart in an infant and an adult. — *Am. J. Cardiol.,* 1968, 22, 782.

LACASSAGNE J.-P., CACHERA J.-P. — Electroandiographic and vectoandiographic signs

LACASSAGNE J.-P., CACHERA J.-P. — Electrocardiographic and vectocardiographic signs of rejection. — *Laval Médical,* 1970, 41, n° 2, 276-80.

LACASSAGNE J.-P. — Evolution électrocardiophique après transplantation cardiaque chez l'homme. — *Ach. Mal. Cœur Vaiss.,* 1969, 62, n° 6, 772-6.

LOWER R.-R. et col. — Rejection of the cardiac transplant. — *Am. J. of Cardiol.,* 1969, 24, n° 4, 492-9.

LOWER R.-R., KEMP V.-E., GRAHAM W.-H. — Clinical experience in cardiac transplantation. — *Laval Médical,* 1970, 41, n° 2, 134-8.

MOWBRAY J.-F. — Platelet thrombi in rejection episodes. — *Proc. Roy. Soc. Med.,* 1969, 62, 6.

MAC MILLAN R. — Heparin in relayed transplant function. — *Lancet,* 1968, 1, 1.178.

NORA J.-J., NIHILL M.-R., LEACHMAN R.-D. — Clinical and hemodynamic changes during rejection of the transplanted human heart. — *Laval Médical,* 1970, 41, n° 2, 266-75.

ROSS D.-N. — Heart transplant experience. — *Laval Médical,* 1970, 41, n° 2, 161-3.

ROSS D.-N. — Report of a heart transplant operation. — *Am. J. Cardiol.,* 1968, 22, n° 6, 838-9.

STINSON E.-B., SHUMWAY N.-E. et col. — Experience with cardiac transplantation in fourteen patienst. — *Laval Médical,* 1970, 41, n° 2, 125-9.

STINSON E.-B., DONG E., SHUMWAY N.-E. et col. — Cardiac transplantation in man. Immunosuppressive therapy. — *J.T.S.,* 1969, 58, n° 3, 326.

STINSON E.-B., DONG E., BIEBER C.-D., SCHROEDER J.-S., SHUMWAY N.-E. — Cardiac transplantation in man. Early rejection. — *J.A.M.A.,* 1969, 207, 2.233.

SHUMWAY N.-E., DONG E., STINSON E.-B. — Surgical aspects of cardiac transplantation in man. — *Bull. N.Y. Acad. Méd.,* 1969, 45, n° 5, 387-93.

STINSON E.-B., DONG E., IBEN A.-B., SHUMWAY N.E. — Cardiac transplantation in man. Surgical aspects. — *Amer. J. Surg.,* 1969, 118, n° 2, 182-7.

STINSON E.-B., DONG E., SCHROEDER J.-S., SHUMWAY N.-E. — Cardiac transplantation in man. Early results. — *Am. Surg.* 1969, 170, n° 4, 588-92.

ZERBINI E.-J., DECOURT L.-V. — Experience on three cases of human heart transplantation. — *Laval Médical,* 1970, 41, n° 2, 149-54.